

**FEHLBILDUNGEN DER OBEREN EXTREMITÄT UND IHRE  
WERTIGKEIT BEI DER GENETISCHEN BERATUNG**

**— 40 Beispiele aus der Genetischen Beratungsstelle des Landes**

**Rheinland-Pfalz in Mainz—**

**Birgit Lutz**

**1982**



Aus der II. Medizinischen Klinik  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
und der Genetischen Beratungsstelle  
des Landes Rheinland-Pfalz

FEHLBILDUNGEN DER OBEREN EXTREMITÄT UND IHRE  
WERTIGKEIT BEI DER GENETISCHEN BERATUNG  
- 40 Beispiele aus der Genetischen Beratungs-  
stelle des Landes Rheinland-Pfalz in Mainz -

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz  
dem Fachbereich Medizin  
vorgelegt  
von

Birgit Lutz  
aus Groß Gerau

Mainz 1982



Dekan : Professor Dr. med. K.H. Bäßler

1. Gutachter: Professor Dr. med. U. Theile

2. Gutachter: Professor Dr. med. J. Gehler

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.1982

Nichts ist entbehrlich,  
nichts ohne Wert.  
Alles ist  
füreinander angelegt.

Jesus Sirach 43, 25-26

Meinen Eltern  
in Liebe gewidmet.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552623\\_0022](https://archive.org/details/IA41552623_0022)

# INHALTSVERZEICHNIS

## Seite

|          |                                                             |    |
|----------|-------------------------------------------------------------|----|
| I.       | EINLEITUNG                                                  | 1  |
| II.      | MATERIAL UND METHODIK                                       | 3  |
| III.     | KASUISTIK UND DISKUSSION                                    | 4  |
| III.1.   | Einleitung Kasuistik und Diskussion                         | 4  |
| III.2.   | Systematik Kasuistik und Diskussion                         | 5  |
| III.2.1. | PLUS - VARIANTEN                                            | 5  |
| 1.       | Finger                                                      | 5  |
| 1.       | einseitig                                                   | 5  |
| 1.1.     | Diagnose fraglich                                           | 5  |
| 2.       | beidseitig                                                  | 8  |
| 2.1.     | Arzneimittelschaden durch Antikonvulsiva                    | 8  |
| 2.2.     | Postaxiale Polydaktylie                                     | 11 |
| 2.3.     | Synpolydaktylie                                             | 14 |
| 2.4.     | Thoraxdysplasie-Polydaktylie-Syndrom,<br>Typ Saldino-Noonan | 17 |
| 2.5.     | Syndaktylie                                                 | 20 |
| 2.6.     | Kryptophthalmus-Syndrom                                     | 23 |
| III.2.2. | MINUS - VARIANTEN                                           | 25 |
| 1.       | Finger                                                      | 25 |
| 1.       | einseitig                                                   | 25 |
| 1.1.     | Symbrachydaktylie                                           | 25 |
| 2.       | beidseitig                                                  | 28 |
| 2.1.     | Diagnose fraglich                                           | 28 |
| 2.2.     | Rubinstein-Taybi-Syndrom                                    | 35 |

|                                                   | <u>Seite</u> |
|---------------------------------------------------|--------------|
| 2.3. Cornelia de Lange-Syndrom                    | 39           |
| 2.4. Arzneimittelschaden durch Thalidomid         | 42           |
| 2.5. Akrodysostose                                | 47           |
| 2.6. Brachydaktylie Typ A1                        | 49           |
| 2.7. Brachydaktylie Typ B                         | 50           |
| 2.8. Holt-Oram-Syndrom                            | 55           |
| 2.9. Amniogene Fehlbildung                        | 60           |
| <br>2. Hand                                       | <br>67       |
| 1. einseitig                                      | 67           |
| 1.1. Poland-Syndrom                               | 67           |
| 1.2. Acheirie mit Fingerknospen                   | 70           |
| 2. beidseitig                                     | 76           |
| 2.1. Weill-Marchesani-Syndrom                     | 76           |
| 2.2. Dysplasia reno-facialis                      | 81           |
| <br>3. Unterarm                                   | <br>85       |
| 1. einseitig                                      | 85           |
| 2. beidseitig                                     | 85           |
| 2.1. Radiusaplasie bei partieller<br>Trisomie 10p | 85           |
| 2.2. Oro-akrales Syndrom                          | 91           |
| <br>IV. ZUSAMMENFASSUNG                           | <br>95       |
| <br>V. LITERATUR                                  | <br>96       |

## I. E I N L E I T U N G

Die Hand - der Körperteil des Menschen, dem nach dem Gesicht die größte Aufmerksamkeit gewidmet wird, der typisch menschliches "Handeln" und "Begreifen" erst ermöglicht - nicht nur Chirologen interessieren sich für sie.

Fehlbildungen der Hand, besser: der oberen Extremität, nehmen breiten Raum ein in der genetischen Beratung. Selbst Personen mit funktionell wenig hindernden Störungen wie Poly- oder Brachydaktylie haben oft einen sehr großen Leidensdruck, daher ist es wichtig, Ratsuchende möglichst umfassend über eine eventuelle Erblichkeit solcher Fehlbildungen (der Terminus "Mißbildungen" wird bewußt durch weniger diskriminierende Ausdrücke wie "Fehlbildung", "Störung" und ähnliche ersetzt) zu informieren.

Zwar gibt es für die Beratenden Nachschlagewerke wie zum Beispiel das Buch von TEMTAMY, dennoch bestehen in der aktuellen Beratungssituation oft Schwierigkeiten, die zum Teil auch in der großen Ausführlichkeit dieser Werke begründet liegen.

Ziel meiner Arbeit ist es nun, die Fehlbildungen der oberen Extremität, die bisher in der Genetischen Beratungsstelle des Landes Rheinland-Pfalz in Mainz beobachtet wurden, zu systematisieren, die Charakteristika der jeweiligen Störungen herauszustellen, so daß bei zukünftig auftretenden ähnlichen Krankheitsbildern eine exakte Diagnosestellung frühzeitig, im Idealfall bereits im ersten Beratungsgespräch, erfolgen kann.

In einigen Fällen helfen vielleicht auch die differentialdiagnostischen Erwägungen weiter.

Der Vorteil für den Ratsuchenden ist, daß er sofort erfährt, ob seine Störung "erblich" ist, und er so in vielen Fällen gleich bei dem ersten Beratungsgespräch beruhigt werden kann.

Der Vollständigkeit halber muß erwähnt werden, daß Fehlbildungen der oberen Extremität, die bei numerischen Chromosomenab-

errationen beobachtet werden, nicht in dieser Studie aufgeführt werden. Die Störungen sind hierbei meist so charakteristisch, daß die Diagnose keine großen Probleme bereitet.

Exogene Störungen, die Fehlbildungen der oberen Extremität hervorrufen, wirken schon früh in der Embryogenese ein, denn bereits am Anfang der fünften Entwicklungswoche werden paddelförmige Extremitätenknospen sichtbar, die Arm- noch vor den Beinknospen. In der sechsten Woche grenzt sich die Hand- bzw. Fußplatte durch eine zirkuläre Einschnürung ab, und radiäre Furchen, die die Phalangen voneinander abtrennen, bilden sich aus. Ebenfalls in der sechsten Entwicklungswoche sind die ersten knorpeligen Modelle für die Knochen der Gliedmaßen vorhanden (nach Langman, 1976).

Große Verdienste kommen auf dem Gebiet der Erforschung von Determinationsperioden der Organentwicklung beim Menschen W. L e n z, Münster, zu. Ihm ist es durch genaue Untersuchung der Beziehung zwischen Thalidomideinnahme in der Schwangerschaft und dem Auftreten bestimmter Fehlbildungen gelungen, kritische Phasen der Entwicklung verschiedener Organsysteme mit großer Genauigkeit festzulegen.

## II. MATERIAL UND METHODIK

---

Die Grundlage der Studie stellen die Akten von 40 Ratsuchenden der Genetischen Beratungsstelle des Landes Rheinland-Pfalz in Mainz dar. - Bei allen Patienten lagen Störungen der oberen Extremitäten unterschiedlichen Ausmaßes vor.

Diese Fehlbildungen waren das einzige Auswahlkriterium, es erfolgte keinerlei Selektion, alle Ratsuchenden, bei denen in dem Beobachtungszeitraum von 1975 bis 1980 eine entsprechende Störung auffällig war, wurden erfaßt.

Die Zuordnung der Anomalien zu Syndromen oder zu bestimmten Erbgängen erfolgt durch:

- a) ihre Lokalisation
- b) die Anamnese
- c) den Familienstammbaum.

Bei Patienten mit unklarer oder unsicherer Diagnose war es mir eine besondere Hilfe, Herrn Professor Lenz, Münster, zu Rate ziehen zu können. - Während eines mehrtägigen Aufenthaltes in Münster durfte ich seine umfassende Literatursammlung einsehen, bei Fragen gab er mir ausführliche Auskünfte.

Trotz dieser wertvollen Beratung war es in zwei Fällen nicht möglich, eine exakte Diagnose zu stellen. - Bei einem Patienten wird ein bisher unbekanntes Syndrom vermutet, bei einem weiteren waren die Informationen zu lückenhaft, um eine eindeutige Zuordnung zu ermöglichen.

Soweit fotografische Dokumente der Fehlbildungen vorhanden waren, wurden diese herangezogen, in einem Fall wurde eine Skizze entworfen, um die Störungen zu veranschaulichen.

Einige Krankheitsbilder wurden mehrmals beobachtet. Soweit die Fehlbildungen übereinstimmten, wurde die Anomalie exemplarisch anhand eines Falles dargestellt. Fotos von Patienten, deren individuelle Situation nicht dokumentiert wurde, sind jedoch abgebildet, ebenso deren Stammbäume.

### III. KASUISTIK UND DISKUSSION

#### III.1. Einleitung Kasuistik und Diskussion

Die im folgenden beschriebenen Fehlbildungen sind geordnet nach:

- Plus- und Minus-Varianten
- Auftreten von distal nach proximal
- einseitigem oder beidseitigem Auftreten.

Als erste Symptomengruppe wird die Polydaktylie abgehandelt. Sie ist eine der wenigen Plus-Fehlbildungen in dieser Studie, meist liegen Defektfehlbildungen vor.

Da die Veränderungen nicht immer isoliert Finger, Hand und/oder Unterarm betreffen, ist die Zuordnung der Störung zu einer bestimmten Lokalisation nicht in jedem Fall eindeutig möglich. Betrifft zum Beispiel eine Brachydaktylie nur die Finger, oder die ganze Hand ?

Bei der Kombination von distalen und proximalen Fehlbildungen wurde die Zuordnung entsprechend der schwerwiegenden proximalen Veränderung vorgenommen.

Unter der Rubrik "Beratungsaussage" wird des öfteren der Begriff "kein Wiederholungsrisiko" gebraucht. - Dies bedeutet in diesem Zusammenhang nur, daß keine über das Basisrisiko von 2% - 4% hinausgehende Wiederholungswahrscheinlichkeit besteht. Alle Ratsuchenden wurden über die Bedeutung des Basisrisikos ausführlich informiert.

Bei den Angaben zu den Stammbäumen wird auch das Alter der Eltern erwähnt. Diese Angabe bezieht sich auf das Alter der Eltern bei der Geburt des kranken Kindes.

### III.2. S y s t e m a t i k   Kasuistik und Diskussion

#### III.2.1.   PLUS - VARIANTEN

##### 1.1. Finger

##### 1.1.1. einseitig

1.1.1.1. Beratungssituation:      Zur Beratung kommt das Ehepaar G., dessen zweite Tochter im Alter von einem Monat an den Folgen einer Nahrungsaspiration verstarb. Die Eltern fragen nach dem Wiederholungsrisiko für die multiplen Fehlbildungen, die das Kind aufwies.

Krankheitsbild:      Bei dem Kind bestand ein Ventrikelseptumdefekt, ein offenes Foramen ovale und ein persistierender Ductus arteriosus Botalli. An der linken Hand fand sich eine postaxiale Hexadaktylie (dreigliedriger Strahl mit Fingernagel). Außerdem wies das Kind noch eine Gaumenspalte auf. Es wurde am Termin per sectio (wegen eines Kopf-  
fehlstandes) geboren, das Geburtsgewicht betrug 3000 g, die Länge 49 cm.

Stammbaum:      Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters bei der Geburt des Kindes 31, der Mutter 29 Jahre. Keine vergleichbaren Störungen in der Familie. Eine gesunde Tochter, sieben Jahre alt.

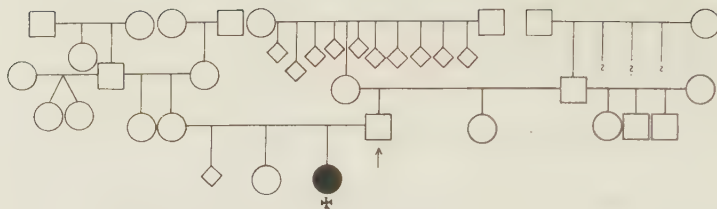
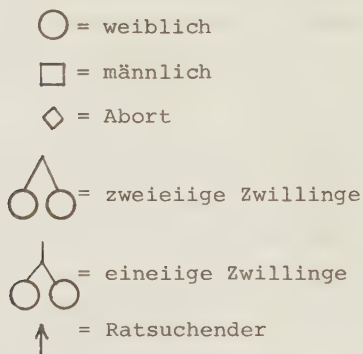


Abb. 1: Stammbaum der Familie G.



**Verdachtsdiagnose:** Die Symptome scheinen Syndromcharakter zu haben. Am ehesten käme ein Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS) in Frage, die Gaumenspalte, die ulnare Hexadaktylie und die Herzfehlbildungen würden dazu passen.

**Genetik:** Für das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom wird ein autosomal rezessiver Erbgang diskutiert.

**Beratungsaussage:** Da eine eindeutige diagnostische Zuordnung in diesem Fall nicht möglich ist, kann auch zum Wiederholungsrisiko keine

exakte Aussage erfolgen. Der Ausschluß einer Chromosomenstörung ist nicht möglich. Bei Annahme einer autosomal rezessiv erblichen Fehlbildungskombination (SLOS) wäre ein Wiederholungsrisiko von 25% anzugeben.

Wir wissen von dem verstorbenen Kind nicht sehr viel, insbesondere haben wir keine Fotos, und außer der Gaumenspalte berichteten uns die Eltern über keine sonstigen Auffälligkeiten im Bereich des Kopfes. Auch über eine eventuelle geistige Retardierung konnte bis zum Tod des Kindes im Alter von vier Wochen keine Aussage gemacht werden. - Dennoch sind wir der Meinung, daß einige der Störungen des Kindes durchaus die Verdachtsdiagnose eines SLO-Syndroms rechtfertigen.

Die Folgen der Nahrungsaspiration als Todesursache passen in den Rahmen dieses Syndroms, bei dem rezidivierendes Erbrechen und Gedeihstörungen wegen eines verminderten oder fehlenden Saugreflexes typisch sind. Sie traten nach Johnson (1975) in 46 von 55 Fällen auf, bei weiteren fünf Fällen wurde diese Störung nicht erwähnt, so daß die Häufigkeit bezogen auf diese Studie zwischen ca. 84% und 92% liegt.

Auch eine Polydaktylie wird beobachtet, vor allem eine post-axiale Hexadaktylie (Johnson: 22%) wie bei unserer Patientin, bei der jedoch nur die linke Hand betroffen war. Die beobachteten Herzfehler kommen ebenfalls bei dem Smith-Lemli-Opitz-Syndrom vor (Johnson: gelegentlich). Der gespaltene Gaumen findet sich nach Johnson isoliert in 40%, in Kombination mit einem hohen Gaumen in 80% der Fälle.

Von den "diagnostischen Minimalkriterien" nach Leiber/Olbrich (1980), angeborener Minderwuchs, geistige Entwicklungsverzögerung, Muskeltonusveränderungen, breite Nasenspitze mit auf-

wärtsgerichteten Nasenlöchern, Epikanthus, ein- oder doppelseitige Ptosis, Zygodaktylie, Genitaldysplasie bei Knaben, können wir aufgrund der uns vorliegenden Information keines weder bestätigen noch ausschließen.

Nach Schumacher (1969) sind die charakteristischen Veränderungen beim SLOS kraniofaziale und genitale Fehlbildungen, letztere treten jedoch bei weiblichen Kindern nicht auf.

o Kraniofaziale Veränderungen:

- Mikrozephalus mit schmaler Stirnpartie
- breite, kurze Nase mit aufwärtsgerichteten Nasenlöchern
- hoher, manchmal gespaltener Gaumen
- Blepharoptosis
- Epikanthus
- antimongoloide Lidachse.

o Genitalentwicklungsstörungen:

- bei männlichen Kindern im Sinne einer unvollständigen Virilisierung ähnlich dem Pseudohermaphroditismus maskulinus.

Die Ätiologie der Störung ist unklar. Obwohl selten eine Konsanguinität der Eltern beobachtet wurde (Johnson, 1975, berichtet von Blutsverwandtschaft bei einem von 55 Fällen), lassen Geschwistererkrankungen am ehesten einen autosomal rezessiven Erbgang vermuten, zumal chromosomale Veränderungen und exogene teratogene Noxen als Ursachen nicht nachweisbar waren.

### 1.1.2. beidseitig

1.1.2.1. Beratungssituation: Ein Ehepaar, dessen bisher einziger Sohn eine Woche nach der Geburt verstarb, fragt nach dem Wiederholungsrisiko für weitere Kinder.

Krankheitsbild: Das Kind zeigte außer einer beidseitigen ulnaren Hexadaktylie ein Hautanhängsel an der fünften Zehe rechts, hatte ein offenes Foramen ovale und einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli. Weiter fielen eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte beidseits, eine hypoplastische linke Ohrmuschel sowie beidseitige Leistenhoden auf. Die Todesursache des Kindes, das als 2060 g schwere, 43 cm große Mangelgeburt zur Welt kam, waren eine Herz- und terminale Niereninsuffizienz bei Atemnotsyndrom.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 29, der Mutter 21 Jahre. - Bei der Mutter von Frau D. traten bis zur Geburt ihres ersten Kindes Krampfanfälle auf. Auch Frau D. leidet seit ihrem elften Lebensjahr an epileptischen Anfällen und wird deshalb mit Maliasin<sup>R</sup> (Barbexaclon und Phenobarbital) behandelt. Auch während der Gravidität traten Krampfanfälle auf.

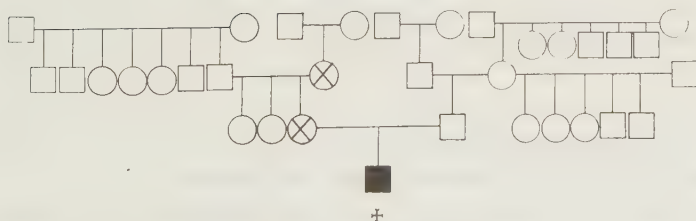


Abb. 2.: Stammbaum der Familie D.

⊗ = Epilepsie

Diagnose: Die Störungen des Kindes sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Medikation der Mutter zurückzuführen. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Herzfehler, nicht dagegen Polydaktylie, sind typische Symptome. Unabhängig von dem Arzneimittelschaden könnte es sich im Bereich der Finger um eine dominante Neumutation gehandelt haben.

Beratungsaussage: Eine fruchtschädigende Wirkung von Antikonvulsiva ist bekannt. Daher wurde dem Ehepaar geraten, bei bestehender Therapiebedürftigkeit der Mutter auf eigene Kinder zu verzichten. Sollte dennoch eine weitere Schwangerschaft eintreten, so wird empfohlen, die Medikation wenn möglich - nach Rücksprache mit dem Neurologen - für den 20. bis 40. Schwangerschaftstag auszusetzen. - Wegen der Möglichkeit iktogener Fruchtschädigungen wird jedoch im allgemeinen angeraten, Antikonvulsiva auch während der Gravidität einzunehmen. Sollte es sich bei der Polydaktylie um eine Neumutation gehandelt haben, so ergibt sich bezüglich dieser Störung kein Wiederholungsrisiko für weitere Kinder.

Für Frauen, die an epileptischen Anfällen leiden, besteht ein um das Zwei- bis Dreifache erhöhtes Risiko gegenüber gesunden Frauen, ein fehlgebildetes Kind zur Welt zu bringen.

Nach einer Untersuchung von Janz (1975) wiesen von 1461 Lebendgeborenen antikonvulsiv behandelte Mütter 6% der Kinder Fehlbildungen auf, von 455 Kindern nicht behandelte epileptischer

Mütter 4,2%. Bei Kindern gesunder Mütter betrug die Fehlbildungsrate 2,5% (2940 von 117.176).

Charakteristische Störungen dieser Kinder sind LKG-Spalten und angeborene Herzfehler. An Extremitätenveränderungen kommen Hypoplasien der distalen Phalangen an Händen und Füßen, zum Teil auch der Nägel vor. Eine strenge zeitliche Beziehung zwischen Medikamenteneinnahme und Auftreten einer Störung, wie bei Thalidomid, läßt sich jedoch nicht feststellen. Das tatsächliche Auftreten einer Fehlbildung scheint eher die Ausnahme zu sein, abhängig von bisher noch weitgehend unbekannten Faktoren. Daher ist eine intensive genetische Beratung zur Abklärung der empirisch festgestellten Risikofaktoren, wenn möglich bereits vor der Konzeption, wünschenswert.

Risikofaktoren sind:

- Alter der Mutter über 35 Jahre
- Diabetes mellitus
- vorausgegangene Fehl- oder Totgeburten
- Fehlbildungen in der Familie.

Liegt keiner der genannten Risikofaktoren vor, so sollte zwar das auf ca. 6% erhöhte Risiko diskutiert werden, es besteht jedoch kein Grund, von einer Schwangerschaft generell abzuraten (Janz, 1975). Zur Risikominderung sollte zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag die Arzneimitteldosis, wenn möglich unter Kontrolle der Serumkonzentrationen, auf das absolut notwendige Minimum reduziert werden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 1974).

1.1.2.2. Beratungssituation: Eine isolierte postaxiale Polydaktylie liegt bei dem Kind S.W. vor. Die Eltern fragen nach dem Wiederholungsrisiko für weitere Kinder.

**Krankheitsbild:** Das Kind hat an beiden Füßen sechs voll ausgebildete Zehen. An den Händen findet sich neben dem fünften Finger jeweils noch ein häutiges Anhängsel.

**Stammbaum:** Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 31, der Mutter 29 Jahre. Keine vergleichbaren Störungen in der Familie. Ein gesunder Bruder.

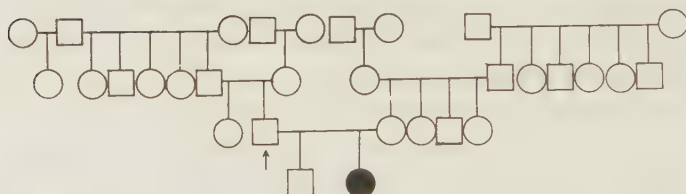


Abb. 3: Stammbaum der Familie W.

**Diagnose:** Bei den postaxialen Polydaktylien unterscheidet man zwei morphologisch differente Gruppen: Typ A mit einem voll ausgebildeten Extrafinger und Typ B mit einem rudimentären Anhängsel (pedunculated postminimus).

Dementsprechend hat unsere Patientin an den Händen eine postaxiale Polydaktylie Typ B, an den Füßen Typ A.

**Genetik:** Beide Typen werden autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität vererbt.

Beratungsaussage: Da in der Familie bisher keine ähnlichen Veränderungen aufgetreten sind, ist bei der Tochter eine dominante Neumutation anzunehmen. In diesem Fall besteht für weitere Kinder des Ehepaares kein Wiederholungsrisiko, für eigene Kinder des Mädchens ergibt sich jedoch ein Risiko von 50%. Unter Berücksichtigung der unvollständigen Penetranz, die für dieses Gen angenommen wird, könnte jedoch ein phänotypisch gesunder Elternteil Träger des merkmalauslösenden Gens sein und es dann auch an weitere Kinder vererben (Risiko dann ebenfalls 50%).

Die Polydaktylie, das Vorhandensein überzähliger Finger oder Zehen, stellt mit einer Häufigkeit von 0,45 : 1000 nach Hüftgelenksluxationen (3,3 : 1000) und Klumpfüßen (1,6 : 1000) die häufigste erbliche Gliedmaßenfehlbildung dar. Sie kommt bei Negern ca. zehnmal häufiger vor als bei Weißen. Zumeist ist einer der beiden Randstrahlen betroffen (radial=präaxial, ulnar=postaxial). Eine weitere Differenzierung ist möglich durch die Ausprägung der zusätzlichen Finger (Zehen): Liegt eine Doppelbildung bis zum Mittelhand- (-fuß-)knochen vor, ist der zusätzliche Finger (Zeh) also knöchern angelegt, so spricht man von einer Typ A-Polydaktylie. Typ B ist durch ein Weichteilanhängsel charakterisiert, das entweder nur hypoplastische oder gar keine Skelettanteile enthält, und somit in keinem knöchernen Kontakt zu dem regelrecht angelegten Randstrahl steht (Blauth/Schneider-Sickert, 1976).

Die hier dokumentierte Störung stellt insofern eine Besonderheit dar, als bei der Patientin die Polydaktylietypen A und B

gemeinsam vorliegen. In der Regel treten sie isoliert auf. Unsere Beobachtung könnte somit ein Hinweis darauf sein, daß die Typen A und B als unterschiedliche Erscheinungsformen desselben Gens anzusehen sind. TEMTAMY geht jedoch davon aus, daß beiden Manifestationsformen unterschiedliche Ätiologien zugrunde liegen, daß die Gene zumindest an unterschiedlichen Chromosomenorten lokalisiert sind.

1.1.2.3. Beratungssituation: Zur Beratung kommt ein Ehepaar mit seiner kleinen Tochter. Vater und Tochter weisen ähnliche Handveränderungen auf.

Krankheitsbild: Beim Vater fallen ein sechster Finger beidseits ulnar auf und eine Syndaktylie von D3 und D4. Die Tochter hat eine beidseitige Syndaktylie von D1 und D2 sowie D4 und D5 der Hände. Außerdem findet sich bei ihr an beiden Füßen eine sechste Zehe präaxial.

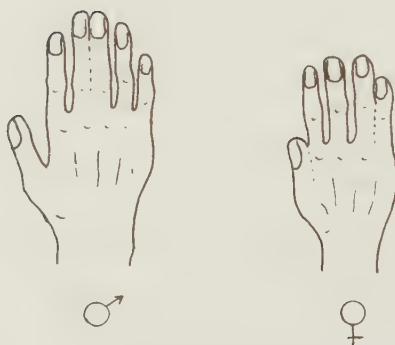


Abb. 4: Skizze der Fehlbildungen von Vater und Tochter

Stammbaum: Keine Konsanguinität der ratsuchenden Eltern. Alter des Vaters 29, der Mutter 27 Jahre. Ein Bruder des Vaters weist eine Syndaktylie D1-D2 an beiden Füßen und eine präaxiale Polydaktylie der Hände auf. Die Eltern der beiden Brüder sind angeblich gesund und nicht miteinander verwandt.

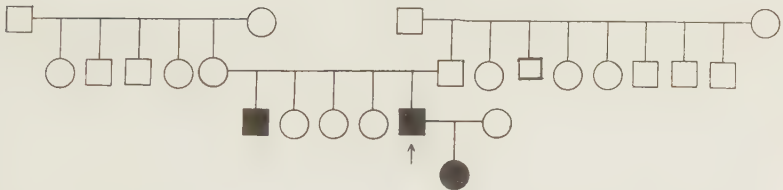


Abb. 5: Stammbaum der Familie H.

Differentialdiagnose: Aufgrund der Fehlbildungskombination Syndaktylie mit Polydaktylie kommt sowohl die Diagnose Polysyn- als auch Synpolydaktylie in Frage. Die Tatsache, daß bei der Tochter die Syndaktylie isoliert vorliegt, legt jedoch nahe, daß es sich bei ihr um eine Synpolydaktylie handelt. Hierbei kann, verminderte Penetranz vorausgesetzt, die Syndaktylie auch allein vorkommen, bei der Polysyndaktylie kann die Polydaktylie isoliert auftreten. Des weiteren handelt es sich bei dem Vater um eine postaxiale Polydaktylie, was nach TEMTAMY ebenfalls für die Diagnose einer Synpolydaktylie spricht (bei Polysyndaktylie: prä-

axiale Polydaktylie). Auch die große Variabilität der Ausprägung bei Vater und Tochter (intrafamiliär) spricht für diese Diagnose.

Diagnose: Synpolydaktylie (Synonym: Syndaktylie Typ II).

Genetik: Autosomal dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz und unterschiedlicher Expressivität.

Beratungsaussage: Das Risiko, daß die Synpolydaktylie bei weiteren Kindern des Ehepaares oder bei Nachkommen der Tochter wieder auftritt, liegt bei 50%.

TEMTAMY führt als Synonym für "Polysyndaktylie" die Bezeichnung "präaxiale Polydaktylie Typ 4" ein, nach Majewski (1980) kann die Polydaktylie hierbei prä- und postaxial auftreten.

Bei der Polysyndaktylie kann die Polydaktylie, nie jedoch die Syndaktylie isoliert vorkommen (bei Synpolydaktylie entsprechend umgekehrt). Typisch für die Polysyndaktylie ist auch noch die intrafamiliär relativ konstante Expressivität (bei der Synpolydaktylie auch variable intrafamiliäre Expressivität). Die Hände können bei einer wenig ausgeprägten Form unauffällig sein, während die Füße praktisch regelmäßig befallen sind (Synpolydaktylie: umgekehrt).

Bei einer voneinander unabhängigen Beurteilung der Krankheitsbilder von Vater und Tochter in unserem Fall würde man beim Vater eine Synpolydaktylie diagnostizieren (Syndaktylie D3/D4, postaxiale Hexadaktylie, Füße unauffällig), die bei der Tochter vorliegende präaxiale Polydaktylie der Füße in Verbindung mit der Syndaktylie der Hände entspräche dagegen mehr einer Poly-syndaktylie.

Für die konkrete genetische Beratung spielt die Unterscheidung in Synpoly- und Polysyndaktylie nur eine untergeordnete Rolle, da beide Krankheitsbilder autosomal dominant vererbt werden.

1.1.2.4. Beratungssituation: Die beiden Söhne eines Ehepaares verstarben 1964 und 1975 kurz nach der Geburt. Die Kinder kamen acht bzw. vier Wochen vor dem errechneten Termin zur Welt. Sie wiesen nahezu identische Fehlbildungen auf.

Krankheitsbild: Beide Kinder hatten Syn- und Polydaktylien (postaxial) an Händen und Füßen, eine Verkürzung aller vier Extremitäten, ein stark vorgewölbtes Abdomen und eine Sattelnase. Zusätzlich wurden bei dem erstgeborenen Sohn noch doppelseitige Zystennieren diagnostiziert.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 25 (36), der Mutter 24 (35) Jahre. Keine vergleichbaren Störungen in der Familie, eine gesunde Tochter, geboren 1970.

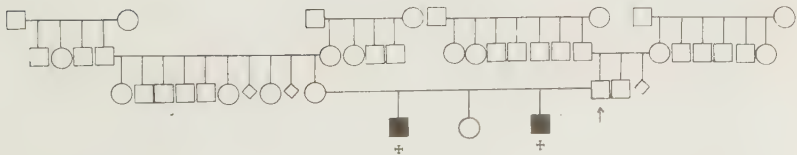


Abb. 6: Stammbaum der Familie J.

Differentialdiagnose: Die Symptome Polydaktylie, kurze Extremitäten, Zystennieren, aufgetriebenes Abdomen und die neonatale Mortalität sprechen für ein Thoraxdysplasie-Polydaktylie-Syndrom ( Short-Rib-Polydactyly-Syndrom ). Man unterscheidet die beiden Typen Majewski und Saldino-Noonan. Während beim Typ Majewski eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte in Kombination mit prä- und/oder postaxialer Polydaktylie vorliegt, tritt beim Typ Saldino-Noonan keine LKG-Spalte auf und die Polydaktylie ist isoliert postaxial.

Bei keinem der beiden Jungen lag eine LKG-Spalte vor, die Polydaktylie war postaxial in beiden Fällen. Es handelt sich um ein Thoraxdysplasie-Polydaktylie-Syndrom vom Typ Saldino-Noonan.

Genetik: Die Beobachtung von Geschwistererkrankungen bei phänotypisch gesunden Eltern macht wahrscheinlich, daß es sich hierbei um einen autosomal rezessiven Erbgang handelt.

Beratungsaussage: Man muß davon ausgehen, daß beide Eltern heterozygote Träger des merkmalauslösenden Gens sind. Das Risiko für weitere Kinder ist somit 25%, es wird von weiteren Kindern eher abgeraten. - Die Tatsache, daß die beiden Söhne der Familie verstarben, die Tochter jedoch gesund ist, könnte auch ein Hinweis auf einen X-chromosomal rezessiven Erbgang sein. In diesem Fall wären 50% der Töchter Konduktorinnen und 50% der Söhne krank.

Die charakteristischen Symptome dieses Krankheitsbildes, die eine Diagnosestellung ermöglichen, sind:

- postaxiale Hexadaktylie
- Mikromelie
- schwere Thoraxdysplasie mit vorgewölbtem Abdomen
- perinatale Mortalität.

Fakultative Symptome sind außerdem Fehlbildungen innerer Organe wie des Herzens (Transposition der großen Gefäße), der Nieren (Zystennieren), der Lunge (Hypoplasie). Auch Analatresien und Genital- sowie Beckenanomalien kommen vor.

Bei dem Majewski-Typ kommen außer der perinatalen Mortalität und der Thoraxdeformität noch eine prä- und postaxiale Polydaktylie, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und ZNS-Störungen (Arrhinenzephalie) vor. Genitalfehlbildungen sind hier fast immer anzutreffen (Spranger et al., 1974).

Beide Typen werden autosomal rezessiv vererbt. Aufgrund des hohen Wiederholungsrisikos von 25% stellt sich die Frage einer pränatalen Diagnostik. - Als Methoden kommen die Sonographie und die Röntgendiagnostik in Frage. Im Ultraschall läßt sich ein Oligohydramnion nachweisen, das jedoch eventuell nur sekundär wegen renaler Dysgenese auftritt und somit nicht bei allen betroffenen Feten nachweisbar wäre. Auch die fakultativ auftretenden Zystennieren lassen sich hier in einem Teil der Fälle bereits erkennen. Röntgenologisch sollte versucht werden, lange Röhrenknochen zu identifizieren. Bereits der Nachweis eines normal langen Röhrenknochen schließt die Diagnose eines Thoraxdysplasie-Polydaktylie-Syndroms vom Typ Saldino-Noonan praktisch aus, nicht jedoch den Majewski-Typ, bei dem die Extremitäten auch normal lang sein können.

Je später die Röntgenaufnahme angefertigt wird, umso eher kann eine diesbezügliche Aussage gemacht werden. Sie sollte also möglichst zwischen der 19. und 23. Schwangerschaftswoche post menstruationem gemacht werden, so daß für den Fall, daß es sich um einen erkrankten Feten handelt, noch eine Abortio graviditatis aus eugenischer Indikation vorgenommen werden kann (Richardson et al., 1977).

1.1.2.5. Beratungssituation: Zur Beratung kommt ein Ehepaar mit seiner Tochter. Vater und Tochter zeigen an beiden Händen eine gleichartige Störung. Die Fehlbildung belastet Herrn G. sehr, er fragt deshalb nach Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik.

Krankheitsbild: Bei beiden Betroffenen bestand ursprünglich eine Syndaktylie des dritten und vierten Fingers beidseits und eine Verkrümmung des Endgliedes der Zeigefinger nach medial. Die Finger des Vaters sind operativ getrennt.

Zusätzliche Untersuchungen: Von den Händen der Tochter wurden Röntgenbilder angefertigt. Dabei zeigte sich eine angedeutete Polydaktylie: Die distalen Phalangen von D2 und D3 weisen eine Spaltung auf.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern, Alter des Vaters 32, der Mutter 26 Jahre. Außer dem Vater und seinem bisher einzigen Kind haben noch viele Verwandte diese Störung. Nach Aussage des Vaters lassen sich Fälle von Syndaktylie über viele Generationen zurückverfolgen.

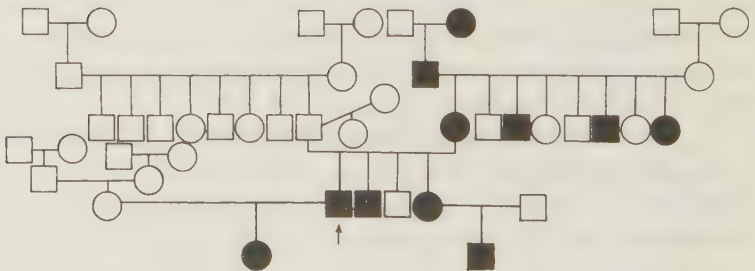


Abb. 7: Stammbaum der Familie G.

Diagnose: Syndaktylie Typ I nach TEMTAMY (von einigen Autoren synonym gebraucht: Zygodaktylie).

Genetik: Autosomal dominanter Erbgang mit unterschiedlicher Expressivität.

Beratungsaussage: Das Risiko für weitere Kinder des Ehepaares liegt bei 50%. Zur Frage der pränatalen Diagnostik wurde auf die Möglichkeit der Fetoskopie hingewiesen, zugleich aber auch auf das Fehlgeburtsrisiko dieser Untersuchung (ca. 5%).

Außerdem wird eine Syndaktylie, selbst wenn sie pränatal diagnostiziert würde, nicht als Indikation zu einer Abortio graviditatis angesehen.

Nachtrag: Zwei Jahre nach der Beratung kam das zweite Kind des Ehepaares, ein Sohn, zur Welt. Auch er weist die Syndaktylie auf, wie das nachfolgende Foto zeigt:



Abb. 8: Zweites Kind der Familie G.

Das Foto wurde uns freundlicherweise von Herrn Prof. Fuhrmann, Gießen, zur Verfügung gestellt.

Bei den Syndaktylien unterscheiden wir mit TEMTAMY fünf Typen:

Typ I = Zygodaktylie

Hierbei sind in der Regel D3 und D4 der Hände und D2 und D3 der Füße betroffen. Es können auch andere Phalangen syndaktyl verbunden sein, die Störung kann ebenso isoliert nur Hände oder Füße betreffen.

Typ II = Synpolydaktylie

An den Händen findet man die Verschmelzung von D3 mit D4, wobei einer der beiden Finger total oder partiell verdoppelt ist. An den Füßen sind D4 und D5 in gleicher Weise betroffen.

Typ III = Syndaktylie D4/D5

Die Mittelphalanx von D5 ist entweder nur rudimentär angelegt, oder fehlt ganz.

Typ IV = Komplette Syndaktylie aller Finger. Die sogenannte "Löffelhand", wie sie zum Beispiel bei der Akrozephalosyndaktylie vorkommt.

Typ V = Syndaktylie in Verbindung mit Metakarpal - oder Metatarsalsynostosen. Seltene Form, die mit der Spalthand wechselt werden kann.

Der Erbgang ist bei allen fünf Typen autosomal dominant, zum Teil jedoch mit variabler Expressivität (I, II, V) und unterschiedlicher Penetranz (I, II). Die mit Abstand häufigste Form ist die Zygodaktylie (Typ I).

Klinisch kann man bei den Syndaktylien drei Grundtypen unterscheiden:

- kutane
- ossäre
- periphere.

Letztgenannte treten bei amniogenen Fehlbildungen (vgl. S. 60) auf. Sie sind dadurch charakterisiert, daß nur die distalen Fingeranteile miteinander verschmolzen sind. Im Gegensatz zu allen anderen Syndaktyliearten treten sie sporadisch auf, sind also nicht autosomal dominant erblich.

1.1.2.6. Beratungssituation: Ein Ehepaar kommt auf Veranlassung des Hausarztes, weil das erste Kind, eine Tochter, einen Monat nach der Geburt verstarb. Sie fragen nach dem Wiederholungsrisiko für weitere Kinder.

Krankheitsbild: Das Kind zeigte

- eine Syndaktylie von D2 - D4 an beiden Händen
- eine Syndaktylie des linken Fußes von D2 - D5
- einen beidseitigen Kryptophthalmus
- tiefstehende, dysplastische Ohrmuscheln
- eine Klitorishypertrophie
- eine geringgradige Stenose beider Nasenöffnungen.

Bei der Sektion fanden sich außerdem:

- eine beidseitige Gehörgangsatriesie
- eine Vaginalatriesie
- eine Agenesie der linken Niere
- eine ausgeprägte Larynxstenose
- dünne Schädelknochen
- eine schwere Lungenüberblähung
- ein weit offenes Foramen ovale.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 33, der Mutter 30 Jahre. Keine ähnlichen Störungen in der Familie.

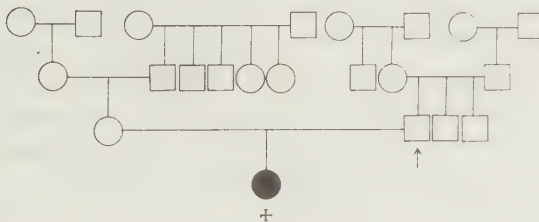


Abb. 9: Stammbaum der Familie W.

Diagnose: Alle beschriebenen Symptome sprechen für das Vorliegen eines Kryptophthalmus-Syndroms.

Genetik: Autosomal rezessiver Erbgang.

Beratungsaussage: Das Risiko, an der gleichen Krankheit zu leiden wie die verstorbene Tochter, liegt für jedes weitere Kind bei 25%. Da praktisch keine Therapiemöglichkeiten für den Kryptophthalmus bestehen, Versuche, die geschlossene Lidspalte zu öffnen, haben zu keiner nennenswerten Sehleistung geführt (Fuhrmann-Rieger et al., 1980), ist den Eltern von weiteren eigenen Kindern eher abzuraten.

Die Leitsymptome des Kryptophthalmus - (Synonym: François III-) Syndroms sind:

- ein- oder doppelseitiger Kryptophthalmus mit Mikrophthalmie oder rudimentärer Augenanlage
- partielle bis komplette häutige Syndaktylien der Hände und Füße
- Urogenitalfehlbildungen.

An Begleitfehlbildungen sind Ohrmuscheldysplasien, Gehörgangstenosen oder -atresien und Schäfeldysplasien im Sinne von Knochenhypoplasien erwähnenswert (Schönenberg 1973).

Der von uns beobachtete Patient weist somit alle typischen Befunde eines Kryptophthalmus-Syndroms auf.

Unter den mehr als 50 bisher beschriebenen Patienten mit dieser Fehlbildungskombination finden sich einige Geschwisterbeobachtungen und Ehen konsanguiner Eltern (Fuhrmann-Rieger et al., 1980), männliche und weibliche Kinder sind in gleichem Maße betroffen, chromosomale Störungen konnten nicht nachgewiesen werden.

Der Erbgang dieses seltenen Krankheitsbildes ist somit als autosomal rezessiv anzusehen.

### III.2.2. MINUS - VARIANTEN

#### 2.1. Finger

##### 2.1.1. einseitig

- 2.1.1.1. Beratungssituation: Ein Ehepaar kommt mit seinem gesunden Sohn zur Beratung. Die Mutter zeigt an ihrer linken Hand eine Fehlbildung. Sie fragt nach dem Wiederholungsrisiko für ihre Kinder.

Krankheitsbild: Der Daumen der linken Hand ist normal ausgebildet. Zwischen D2 und D4 bestand eine, jetzt operativ getrennte, häutige Syndaktylie. Gemäß dem Röntgenbefund fehlen an D2 bis D5 die Mittelphalangen, die Grundphalangen von D3 bis D5 sind deutlich verschmälert, an D3 sind Grund- und Mittel- (bzw. End-) Phalanx nicht abzugrenzen. Die distalen Fingergelenke von D2, D4 und D5 befinden sich in fixierter, leichter Beugestellung (siehe Abb. 10).



Abb. 10: Hände von Frau R.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern der betroffenen Frau. Alter des Vaters 31, der Mutter 30 Jahre. Keine vergleichbaren Störungen in der Familie. Ein gesunder Sohn.

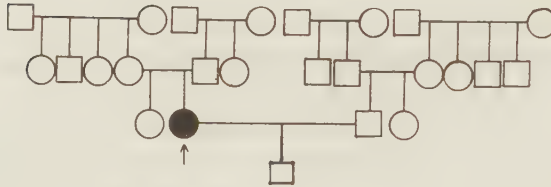


Abb. 11: Stammbaum der Familie von Frau R.

Differentialdiagnose: Differentialdiagnostisch ist das Poland-Syndrom abzugrenzen (vgl. S. 67 ). Hierbei werden außer den genannten Veränderungen ein Fehlen des Musculus pectoralis major, eine Hypoplasie der oberen Extremität und/oder eine Hypoplasie der Mamille (je-weils ipsilateral) festgestellt. Bei unserer Patientin wurde nur die isolier-te Symbrachydaktylie diagnostiziert, es lagen keine Brustwanddefekte vor.

Diagnose: Nach der Definition von Pol (1921) ist die einseitige Reduktion der Mittelphalangen einer Hand in Kombination mit einer häuti-gen Syndaktylië das typische Merkmal einer Symbrachydaktylie.

Genetik: Die Fehlbildung tritt sporadisch auf.

Beratungsaussage: Es besteht für diese Störung kein Wiederholungsrisiko.

Das oben beschriebene Krankheitsbild beobachteten wir bei zwei Patienten. Da das klinische Bild bei beiden nahezu identisch war, beschränkten wir uns auf die exemplarische Darstellung nur eines Falles.



Abb. 12: Röntgenbild der linken Hand von Frau S., der zweiten Patientin mit einer Symbrachydaktylie.

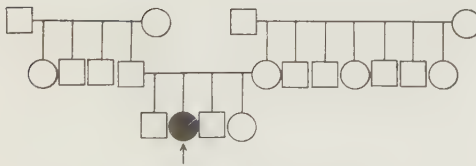


Abb. 13: Stammbaum der Familie von Frau S.

Zur Differenzierung der Symbrachydaktylie schlagen Blauth und Gekeler (1971) die Unterteilung in vier Schweregrade vor:

- Der I. Grad ist gekennzeichnet durch Brachymesophalangien einschließlich aller Rückbildungsformen bis zur Aplasie einer oder aller Mittelphalangen, kombiniert mit partiellen oder totalen Syndaktylien ("Kurzfinger-Typ").
- Beim II. Grad fehlen ein oder mehrere mittelständige Finger ("Spalthand-Typ").
- Beim III. Grad fehlen sämtliche dreigliedrigen Strahlen bis auf bürzelförmige, nageltragende Rudimente (entsprechend dem von uns beschriebenen Krankheitsbild). Der Daumen ist in Größe und Beweglichkeit reduziert, in seiner Form aber erhalten ("monodaktyler Typ").
- Der Grad IV ist durch vollständiges Fehlen aller fünf Finger bis auf höckerförmige Reste gekennzeichnet ("peromeler Typ"). Die Fingernägel sind, bis auf manche Ausprägungen des peromelen Typs, immer angelegt und selbst bei totalen Syndaktylien vollständig voneinander getrennt. - Nagelbänder, wie zum Beispiel beim Akrozephalosyndaktylie-Syndrom, kommen nicht vor.

Der letztgenannte Typ, Grad IV, wird in dieser Arbeit als eigenständiges Krankheitsbild angesehen und unter der Diagnose "Acheirie mit Fingerknospen" an anderer Stelle gesondert abgehandelt (s. S. 70).

Die Symbrachydaktylie, die Verkürzung oder Reduktion der Phalangen in Verbindung mit einer Syndaktylie, ist auch typisches Teilsymptom des Poland-Syndroms (s. S. 67).

#### 2.1.2. beidseitig

- 2.1.2.1. Beratungssituation: Frau S. kommt zur genetischen Beratung, weil das Kind ihrer Schwester multiple Fehlbildungen aufwies. Es ist zwi-

schenzeitlich verstorben. - Sie selbst erlitt drei Fehlgeburten. Die vierte Schwangerschaft konnte ausgetragen werden, doch starb der Sohn nach acht Tagen an den Folgen einer schweren Aortenisthmusstenose. Sie fragt jetzt, ob die Möglichkeit für sie besteht, ein gesundes Kind zu bekommen.

Krankheitsbild: Der Neffe zeigt eine Kamptodaktylie aller Finger, er hatte eine Poly- und Syndaktylie von D2 bis D6 der Füße. Weitere auffällige Merkmale waren ein Turmschädel, eine Mikrognathie, eine Retrogenie, ein Spitzbogengauamen, eine antimongoloide Lidachse, Ohrmuscheldysplasien und ein Ventrikelseptumdefekt mit mäßiger pulmonaler Hypertonie.



Abb, 14



Abb. 15



Abb. 16

Abb. 14 - 16: Frank W. im Alter von 14 Tagen

Stammbaum: In den Familien der beiden Schwestern und ihrer Ehemänner fallen keine Besonderheiten auf, lediglich die Urgroßeltern väterlicherseits der beiden Schwestern waren Vetter und Cousine I. Grades. Die Ehepartner sind nicht blutsverwandt.

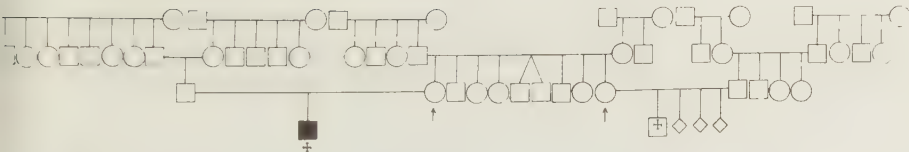


Abb. 17: Stammbaum der Familien S. und W.

Differentialdiagnose: Die Erkrankung des Neffen von Frau S. scheint in den Formenkreis der Akrozephalosyndaktylien zu gehören. Von diesem Erkrankungsbild sind mehrere verschiedene Typen bekannt, eine Zuordnung unseres Patienten zu einem dieser Typen ist jedoch nicht möglich. Die Fehlbildungskombination von Akrozephalus mit Polydaktylie findet man beim Carpenter-Syndrom. Die Polydaktylie betrifft hierbei jedoch die Großzehe, es handelt sich um eine präaxiale, und nicht, wie in unserem Fall, um eine postaxiale Polydaktylie.

Diagnose: Auch nach Rücksprache mit Herrn Prof. Lenz, Münster, ergibt sich nur die beschreibende Diagnose Akrozephalopolydaktylie.

Genetik: Aussagen zur Genetik und zum Wiederholungsrisiko sind nicht möglich.

Beratungsaussage: Die ratsuchende Schwester der Mutter des kranken Jungen wurde beruhigt: Sollte es sich bei der Erkrankung des Kindes um ein autosomal rezessiv erbliches Krankheitsbild handeln, so könnte sie Überträgerin des "kranken" Gens sein und es an 50% ihrer Kinder weitervererben. Da zwischen ihr und ihrem Ehemann jedoch keine Konsanguinität besteht, ergibt sich für eigene Kinder praktisch kein Wiederholungsrisiko.

Sollte die Akrozecephalopolysyndaktylie einem dominanten Erbgang folgen, so ist bei dem erkrankten Neffen eine Neumutation anzunehmen, die auf das Wiederholungsrisiko für ihre Kinder keinen Einfluß hätte.

Denkbar ist auch eine chromosomale Translokation, die bei beiden Schwestern in balancierter Form vorliegen könnte. Durch diese Ursache, sollte sie zutreffen, ließe sich auch die Abortneigung von Frau S. erklären.

- Die Chromosomenuntersuchungen, die aus diesem Grund durchgeführt wurden, ergaben hierfür jedoch keinen Hinweis. Auch die Chromosomen des betroffenen Jungen waren unauffällig.

Zusammenfassend kann man in diesem Fall sagen, daß den Eltern des erkrankten Kindes wegen der unbekannten Ätiologie der Störung von weiteren Kindern eher abgeraten werden muß. Für die ratsuchende Frau S. besteht jedoch kein Grund, auf eigene Kinder zu verzichten.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß für Kinder von Frau S. ein mit 1,8% leicht erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten einer Aortenisthmusstenose besteht.

Nachtrag: Ein Jahr nach der Beratung wurde Frau S. Mutter eines gesunden Sohnes.

Bei dem Versuch, eine Diagnose zu finden, machte uns Herr Prof. Majewski, Düsseldorf, auf einen von Chiba (1965) in Japan veröffentlichten Fall aufmerksam. Auch hier liegt ein Turmschädel in Verbindung mit einer Polysyndaktylie aller Zehen und Finger vor. Bei dem Vergleich der Fotos des japanischen Falles, die uns Herr Prof. Lenz freundlicherweise zur Verfügung stellte, mit den unsrigen, ließ sich jedoch keine so weitgehende Übereinstimmung feststellen, daß die Diagnose "Akrocephalopolysyndaktylie Typ Chiba" gerechtfertigt erscheint. Eine Aussage zum Wiederholungsrisiko dieser Störung wäre jedoch auch dann nicht möglich gewesen, wenn es sich tatsächlich um das gleiche Krankheitsbild gehandelt hätte, denn auch der von Chiba dokumentierte Fall ist eine Einzelbeobachtung.

Da die Störung auch nicht in die Gruppe der Syndrome mit Kraniosynostosen einzureihen ist (Cohen 1979), hält Lenz es für möglich, daß es sich bei der Erkrankung unseres Patienten um ein bisher noch nicht beschriebenes Syndrom handelt.

(Fotos siehe nächste Seite).



Abb. 18

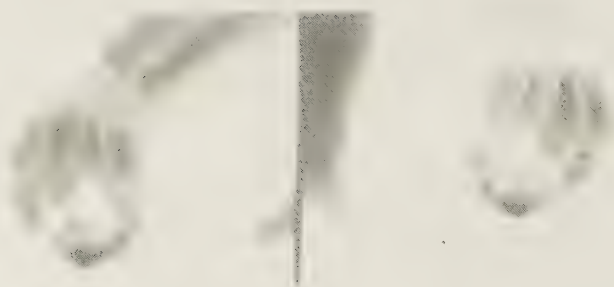


Abb. 19



Abb. 20

Abb. 18 - 20: Der von CHIBA beschriebene Fall. Die Fotos wurden uns freundlicherweise von Herrn Prof. Lenz, Münster, zur Verfügung gestellt

2.1.2.2. Beratungssituation: Eine junge Frau kommt zur Beratung. Sie ist schwanger und es beunruhigt sie, daß die Schwester ihres Mannes geistig behindert ist und multiple Fehlbildungen aufweist. Sie fragt nach dem Risiko für ihr eigenes Kind, ebenfalls derartig behindert zu sein.

Krankheitsbild: Die Schwägerin der jungen Frau zeigt an Auffälligkeiten:

- Kleinwuchs (156 cm)
- geistige Retardierung

- relativ große, gebogene Nase
- Mikrozephalus
- Daumen, die nicht in Opposition zur Hand stehen mit nach radial abweichenden Endgliedern
- antimongoloide Augenachse
- gedrungener Körperbau mit angedeutetem Stiernacken
- relativ plumpe, kurze Füße
- breite Großzehen
- hoher Gaumen
- Strabismus divergens.

Zusätzliche Untersuchungen: Bei der Chromosomenuntersuchung zeigte sich ein unauffälliger weiblicher Chromosomensatz. Bei der röntgenologischen Untersuchung der Hände wurde eine Verkürzung, Verplumpung und Auftreibung der Mittelphalangen von D1 beidseits festgestellt. Der gleiche Befund fand sich an beiden Füßen. Die Beurteilung der Dermatoglyphen ergab eine Vierfingerfurche, gehäuftes Vorhandensein von Schleifen auf allen Fingerbeeren und einen gestörten Hautlinienverlauf im Hypothenarbereich.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 36, der Mutter 29 Jahre. Keine vergleichbaren Störungen in der Familie.

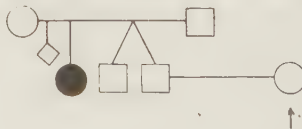


Abb. 21: Stammbaum der Familie L.

Diagnose: Die Patientin weist alle charakteristischen Merkmale eines Rubinstein-Taybi-Syndroms auf. Der Daumen ist nicht ganz typisch ausgeprägt, da die Mittelphalanx verdickt und verplumpt ist und nicht, wie normalerweise bei diesem Krankheitsbild, die Endphalanx.

Genetik: Die Erkrankung tritt nicht familiär gehäuft auf.

Beratungsaussage: Für das Kind der ratsuchenden Frau besteht kein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Von den zwei beobachteten Patientinnen mit dem von Rubinstein und Taybi 1963 erstmalig beschriebenen Syndrom der "breiten Daumen und Großzehen mit eigenartiger Physiognomie" wurde, da sich beide Fälle weitgehend ähneln, nur die Situation einer Betroffenen exemplarisch dargestellt.



Abb. 22: Foto der zweiten Patientin mit einem Rubinstein-Taybi-Syndrom.



Abb. 23: Stammbaum der Patientin

Die Leitsymptome des Rubinstein-Taybi-Syndroms sind:

- geistige Retardierung
- breite Daumen und Großzehen
- gebogene, sogenannte "Schnabelnase"
- antimongoloide Lidachse.

An weiteren Krankheitsmerkmalen seien der hohe Gaumen, Minderwuchs und bei der Dermatoglyphenuntersuchung (Giroux 1967) eine Vierfingerfurche sowie Muster im Thenar- und Hypothenarbereich (die bei der zweiten, hier nicht näher beschriebenen Patientin auffällig sind) erwähnt. Auch Störungen innerer Organe können bestehen, vor allem des Herzens und des Urogenitaltraktes.

Die Ätiologie der Krankheit ist unbekannt. Weder ist das Alter der Eltern bei Geburt der Kinder auffällig, noch werden Chromosomenanomalien oder das bevorzugte Auftreten des Krankheitsbildes bei einem Geschlecht festgestellt (Johnson 1966). Auch exogene Störungen, wie zum Beispiel Medikamenteneinnahme oder Infektionen in der Schwangerschaft scheiden praktisch als ätiologische Faktoren aus. - TEMTAMY hält kleine, mit den heutigen Techniken noch nicht nachweisbare Chromosomenaberrationen für die wahrscheinlichste Ursache.

2.1.2.3. Beratungssituation: Vom Kinderneurologischen Zentrum in Mainz kommt ein Ehepaar zur Beratung, dessen bisher einziges Kind verschiedene Störungen aufweist. Die Eltern fragen nach dem Risiko für ein weiteres Kind.

Krankheitsbild: Der zum Zeitpunkt der Beratung sechs Jahre alte Sohn zeigt einen erheblichen psychomotorischen Entwicklungsrückstand.

Körperliche Auffälligkeiten:

- Klinodaktylie von D5 beidseits
- Mikrozephalus
- lange, gebogenen Wimpern
- sehr starke Stirnbehaarung
- vermehrte Körperbehaarung, vor allem am Rücken
- hoher Gaumen
- große, tiefsitzende Ohren
- Fossa coccygea, jedoch keine Spina bifida occulta
- Kryptorchismus.

Des weiteren liegt ein hämodynamisch wenig wirksamer Vorhofseptumdefekt vor.

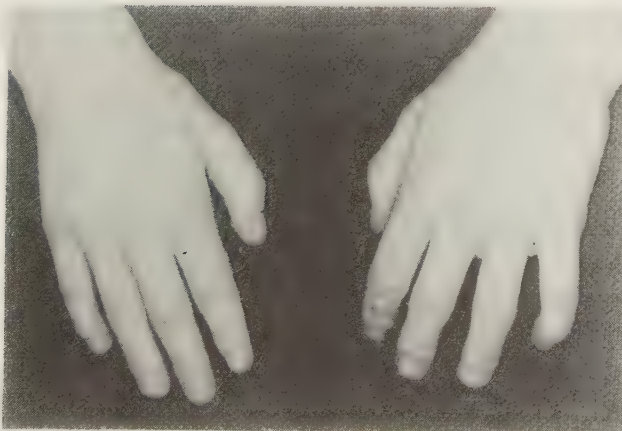


Abb. 24: Foto der Hände des Patienten

Zusätzliche Untersuchungen: Bei der Chromosomenuntersuchung fand sich ein unauffälliger männlicher Chromosomensatz.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 28, der Mutter 23 Jahre. Keine vergleichbaren Störungen in der Familie.

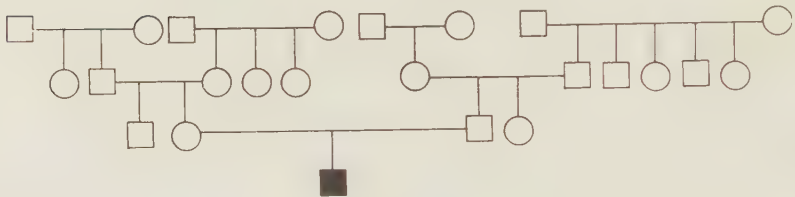


Abb. 25: Stammbaum der Familie H.

Diagnose: Es handelt sich um das charakteristische Bild eines Cornelia de Lange-Syndroms.

Genetik: Die Ätiologie dieses Syndroms ist unklar, die meisten der bisher beschriebenen Fälle traten sporadisch auf.

Beratungsaussage: Für weitere Kinder des Ehepaares besteht ein empirisches Wiederholungsrisiko von 2% - 5%. Für eventuelle eigene Kinder des betroffenen Jungen kann keine Aussage gemacht werden, da von den in der Literatur erwähnten Patienten mit Cornelia de Lange-Syndrom noch keiner zur Fortpflanzung kam (Ptacek et al., 1963).

Die Diagnose eines Cornelia de Lange-Syndroms (Synonym: Typus Degenerativus Amstelodamensis) kann bei typischer Ausprägung der "clown"-ähnlichen Fazies eine Blickdiagnose sein. - Kennzeichen dieses Krankheitsbildes sind:

- buschige, über der Nasenwurzel zusammengewachsene Augenbrauen
- eine antimongoloide Lidachse
- nach vorn gerichtete Nasenlöcher
- vergrößerte Naso-Labial-Distanz
- tiefer Stirn- und Nackenhaaransatz
- schwere psychomotorische Retardierung
- eine Hypertrichose
- kurze Hände und Füße, die Daumen, deren Grundphalanx meist stark verkürzt ist, sind nach proximal versetzt
- Klinodaktylie des Kleinfingers
- Genitalhypoplasie.

Bei stärkeren Ausprägungen kann es zu ulnaren Strahlendefekten bis zu Monodaktylie und Armstümpfen kommen.

Die Ätiologie dieses Symptomenkomplexes ist unbekannt. Zwar wurden verschiedentlich Chromosomenaberrationen bei betroffenen Kindern nachgewiesen (Berg et al., 1967), es wird jedoch diskutiert, ob die erhöhte Chromosomenbrüchigkeit erst sekundär, als Folge der Erkrankung auftritt (Craig und Luzzatti 1965). - Cornelia de Lange, die die Störung 1933 erstmalig beschrieb, zieht eine genetische Ursache des Syndroms in Erwägung. - Dem widersprechen Schlesinger et al. (1963). Ptacek et al. (1963) vermuten als wahrscheinlichste Ursache einen Chromosomendefekt, eine partielle Trisomie, bei der das translocierte Chromosomenstück zu klein ist, um mit den gegenwärtigen Untersuchungsmethoden erfaßt zu werden. - Opitz (1971) schließt einen autosomal rezessiven Erbgang nicht aus, da in einigen Fällen familiäres Auftreten beschrieben wird, die Eltern zu einem geringen Teil

blutsverwandt, immer jedoch gesund sind und beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind. Das geringe Wiederholungsrisiko von 2% - 5% könnte dadurch erklärt werden, daß das Gen in homozygoter Form meist zu embryonalem oder frühfetalem Absterben führt. Auch eine dominante Neumutation ist zu diskutieren. Keiner der Betroffenen ist je zur Fortpflanzung gekommen, so daß diese Möglichkeit ebenfalls nicht gänzlich auszuschließen ist.

Allgemein kann man sagen, daß es sich bei dem Cornelia de Lange-Syndrom um eine embryonale Entwicklungsstörung handelt, die als morphologisches Substrat unter anderem eine mangelhafte Ausbildung der Gehirnwindungen hat.

2.1.2.4. Beratungssituation: Der Patient D.H., geboren am 1.4.1962, wurde von der Klinik für Kommunikationsstörungen überwiesen mit der Frage nach einem Syndromcharakter seiner Fehlbildungen und dem Wiederholungsrisiko.

Krankheitsbild: Der sehr große, schlanke junge Mann hat eine beidseitige Anotie, die äußeren Gehörgänge sind nicht angelegt, außerdem noch sehr diskrete Handveränderungen: Der Daumen ist zu klein ausgebildet, er steht infolge eines Fehlens des Sattelgelenkes nicht in Opposition zur Hand. Eine Analatresie wurde kurz nach der Geburt operativ beseitigt.

Zusätzliche Untersuchungen: Bei der Untersuchung der Dermatoglyphen konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Das Röntgenbild der Hände zeigt ein Fehlen des Sattelgelenkes.



Abb. 26: Hände des Patienten D.H.

Stammbaum: Da die Eltern des Patienten nicht anwesend waren, konnte keine ausführliche Familienanamnese erhoben werden. Von der Klinik für Kommunikationsstörungen war zu erfahren, daß er noch zwei gesunde Brüder hat, die drei Jahre älter und zehn Jahre jünger sind als er. Die Eltern sollen gesund sein.



Abb. 27: Stammbaum der Familie H.

- Diagnose: Es wurde die Diagnose einer Thalidomid-Embryopathie gestellt.  
Die Krankheit des Patienten ist als Conterganschaden anerkannt und registriert.
- Genetik: Die Ursache dieser Störung liegt in einer Thalidomidmedikation der Mutter in der Frühgravidität. Frau H. hatte Contergansaft eingenommen, der Zeitpunkt und die genaue Menge der Einnahme waren jedoch nicht mehr feststellbar.
- Beratungsaussage: Für weitere Kinder des Ehepaares sowie für eigene Kinder des Patienten besteht kein Wiederholungsrisiko.

Die Thalidomidembryopathie ist ein charakteristisches Fehlbildungssyndrom, das in den Jahren 1958 bis 1963 bei Tausenden von Kindern auftrat (davon über 4000 allein in Deutschland), deren Mütter in der Frühschwangerschaft ein thalidomidhaltiges Medikament (zum Beispiel Contergan<sup>R</sup>) als Antiemetikum und Sedativum eingenommen hatten.

Die Symptome, die bei voller Ausprägung des Krankheitsbildes in schweren Extremitätenfehlbildungen, zum Teil in Kombination mit multiplen Störungen innerer Organe, bestehen, sind bei anderen Syndromen nie beobachtet worden. An Extremitätenveränderungen kommen hypo- und agenetische Gliedmaßenfehlbildungen aller Grade vor (von der Daumenhypoplasie bis zur Tetrachydromelie). Am Kopf wird oft eine Anotie, wie auch bei unserem Patienten, zusammen mit Fazialisschädigungen beobachtet. Die insgesamt gesehen seltenen Fehlbildungen innerer Organe können die Lunge betreffen (partielle Agenesie), die Gallenblase (Agenesie), Oesophagus, Duodenum und Rektum (Atresie oder Stenose), die Appendix vermiformis (Agenesie), die Nieren (multizystische Veränderungen),

den Uterus (bicornis unicollis) und vieles andere mehr. Die Intelligenz ist in der Regel normal. - Etwa ein Drittel der betroffenen Kinder wurde tot geboren oder starb frühzeitig (Pliess 1962).

Die Fehlbildungen entstehen während kritischer Entwicklungsphasen, in denen sich entsprechende Organanlagen in besonders intensiven Stoffwechselzuständen befinden. Lenz konnte retrospektiv einen Zeitplan der Determinationsperioden der durch dieses Medikament hervorgerufenen Störungen erstellen. Es hat sich daraus ein recht genauer Kalender der sensiblen Phasen der Extremitätenentwicklung beim Menschen ergeben (Lenz 1968).

Grundsätzlich wurde festgestellt, daß eine Beeinflussung der Embryogenese nur dann stattfindet, wenn Thalidomid zwischen dem 35. und 50. Tag post ultimam menstruationem (entsprechend etwa dem 25. bis 44. Tag post conceptionem) eingenommen wurde.

- Bei Einnahme des Mittels zwischen dem 34. und 38. Tag p.m. traten Anotie, Fazialislähmung und Schädigung der Augenmuskelerkerne auf.
- Vollkommenes oder fast vollkommenes Fehlen der Arme wurde nur beobachtet, wenn Thalidomid zwischen dem 38. und 43. Tag eingenommen wurde.
- Vollkommenes Fehlen der Beine trat bei Einnahme zwischen dem 41. und 44. Tag auf.
- Herzfehler (Truncus arteriosus communis, Fallot'sche Tetralogie, Ventrikelseptumdefekt), Duodenalatresie und Hüftluxation wurden nach Einnahme von Thalidomid zwischen dem 38. und 48. Tag festgestellt.
- Nach Einnahme um den 50. Tag herum kam es nur noch zu leichten Daumenfehlbildungen, zu Rektumstenosen oder Leistenbrüchen.

Die meisten schweren Störungen an den mesenchymalen Geweben gehen somit auf die Einnahme des Medikamentes zwischen dem

35. und 45. Tag p.m. zurück (Lenz 1963). Der unterschiedliche Abstand zwischen der meist als Berechnungsgrundlage dienenden letzten Menstruation und der Konzeption sowie die nicht ganz gleiche Entwicklungsgeschwindigkeit verschiedener Embryonen bedingen eine gewisse Streuung der nach Zeit und Dauer der Medikation erwarteten Störung (Lenz 1963).

Für unseren Fall, bei dem zwar die Thalidomideinnahme der Mutter bekannt ist, nicht jedoch Menge und Zeitpunkt, läßt sich anhand dieses Zeitplans vermuten, daß das Mittel in geringer Dosierung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten der sensiblen Phase eingenommen wurde: um den 34. Tag herum (Anotie ohne Fazialislähmung oder Augenmuskelkernstörungen) und zirka am 50. Tag p.m. (Daumenhypoplasie, Analatresie).

Die letale Dosis von Thalidomid ist so hoch, daß es praktisch unmöglich ist, damit Selbstmord zu begehen. Eine teratogene Wirkung tritt dagegen bereits bei Einnahme von minimalen Dosen in der sensiblen Phase auf; es sind nur extrem wenige Fälle bekannt, bei denen es trotz relativ gesicherter Thalidomidmedikation in dieser Zeit (35. bis 50. Tag p.m.) zur Geburt eines gesunden Kindes kam (Lenz und Knapp 1962). In den beschriebenen Fällen hatten die Mütter das Thalidomid zwischen dem 45. und 50. Tag p.m. eingenommen. Es ist kein Fall bekannt, in dem die Mutter ohne Schaden für das Kind Thalidomid zwischen dem 40. und 45. Tag eingenommen hat (Lenz 1979).

Im November 1961 wurde das Mittel aus dem Handel gezogen, es wird jedoch noch bei der Lepratherapie eingesetzt.

Auch hier ist es wieder zur Geburt mindestens eines Kindes mit einer typischen Thalidomidembryopathie gekommen (persönliche Mitteilung, Lenz 1980).



Genetik: Alle bisher von diesem Krankheitsbild beschriebenen Fälle traten sporadisch auf. Da keiner der betroffenen Patienten zur Fortpflanzung kam, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß der Erkrankung ein dominantes Gen zugrunde liegt. Die bisherigen Fälle müßten dann Neumutationen darstellen.

Beratungsaussage: Für Kinder der ratsuchenden Frau besteht kein Wiederholungsrisiko.

Nachtrag: Ein Jahr nach dem Gespräch wurde die junge Frau Mutter eines gesunden Sohnes.

Der Terminus "Periphere Dysostose" bedeutet, daß eine Verkürzung der Mittelhand- bzw. -fuß- und Finger- bzw. Zehenknochen (peripher) in Verbindung mit kegelartigen Epiphysenverformungen vorliegt; andere Skelettanteile sind kaum oder nicht betroffen (Brailsford 1948).

Die periphere Dysostose ist ein uneinheitliches Krankheitsbild, ein "Sammelbegriff" nach Giedion (1969). Maroteaux und Malamut (1968) prägten den Begriff "Akrodysostose" für eine spezifische Erscheinungsform der peripheren Dysostose mit Syndromcharakter.

Diese seltene Störung ist charakterisiert durch die periphere Dysostose als konstantestes Merkmal, Nasenveränderungen, geistige Retardierung und Minderwuchs (Robinow et al. 1971). Brachycephalie, wie bei unserem Patienten, wird lt. Maroteaux und Malamut gelegentlich beobachtet; Robinow berichtet, daß eine geringgradige Brachycephalie bei fast allen Betroffenen vorliegt.

In keinem der bisher beschriebenen Fälle besteht eine Konsanguinität der Eltern, auch sind in der Verwandtschaft der Betroffe-

nen keine ähnlichen Störungen beobachtet worden, die untersuchten Chromosomen waren unauffällig (Robinow et al., 1971). Da bisher keiner der Patienten zur Fortpflanzung kam, läßt sich ein autosomal dominanter Erbgang nicht ausschließen.

Aus dem großen Gebiet der Brachydaktylien wurden in der Beratungsstelle zwei unterschiedliche Formen beobachtet. Beide sollen hier dargestellt werden.

2.1.2.6. Beratungssituation: Zur Beratung kommt eine junge Frau, die sich wegen ihrer kleinen Hände und Füße (Schuhgröße 35) Sorgen macht. Sie fragt, ob ihre Kinder auch solche kleine Hände und Füße haben würden.

Krankheitsbild: Die ratsuchende Frau hat vor allem eine Verkürzung der Mesophalangen und der Handwurzelknochen. Die Finger- und Fußnägel sind ohne pathologischen Befund. Es finden sich keine sonstigen körperlichen Anomalien, die geistige Entwicklung ist unauffällig.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 26, der Mutter ebenfalls 26 Jahre.  
Außer von der Schwester, die auch kleine Hände und Füße haben soll, ist ihr von keinem sonstigen Familienmitglied eine ähnliche Störung bekannt, was ein familiäres Auftreten dieses diskreten Merkmals jedoch nicht sicher ausschließt.

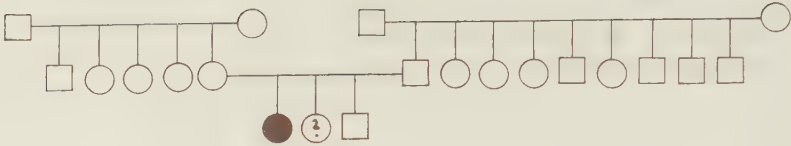


Abb. 29: Stammbaum der Familie K.

**Verdachtsdiagnose:** Es liegen keine Röntgenbilder der Hände und Füße vor. - Nach der Klassifikation von Bell (1951) kann am ehesten die Verdachtsdiagnose einer Brachydaktylie Typ A1 gestellt werden. Hierbei sind alle Mesophalangen verkürzt.

**Genetik:** Alle Arten von Brachydaktylie unterliegen einem autosomal dominanten Erbgang.

**Beratungsaussage:** Das Risiko für das Auftreten dieser Störung bei Kindern der jungen Frau liegt bei 50%. Da das Merkmal sehr diskret ist und zu keinerlei Funktionsbeeinträchtigung der Hände führt, besteht keine Veranlassung, ihr von Kindern abzuraten.

**2.1.2.7. Beratungssituation:** Ein Ehepaar kommt zur genetischen Beratung mit der Frage nach der Erbllichkeit einer Handfehlbildung des Mannes.

**Krankheitsbild:** Die Störung betrifft beide Hände in gleicher Weise. An D2 und D3 fallen dysplastische Fingernägel auf, an D4 und D5

fehlen sie ganz. D4 fehlt ab der Mitte des Mittelgliedes und an D5 fehlt die Endphalanx. Der Daumen ist normal ausgebildet. - Erwähnenswert ist auch noch eine Vierfingerfurche, die an beiden Handinnenflächen vorhanden ist. Die Zehen sind vollständig, aber an der rechten Großzehe fällt ein dysplastischer Nagel auf.



Abb. 30: Hände von Herrn R.

**Zusätzliche Untersuchungen:** Die Dermatoglyphen zeigen außer der bereits erwähnten Vierfingerfurche keine Besonderheiten.

**Stammbaum:** Die Störung tritt bereits seit mehr als vier Generationen in der Familie des jungen Mannes auf. Seine Eltern sind Vetter und Cousine I. Grades.

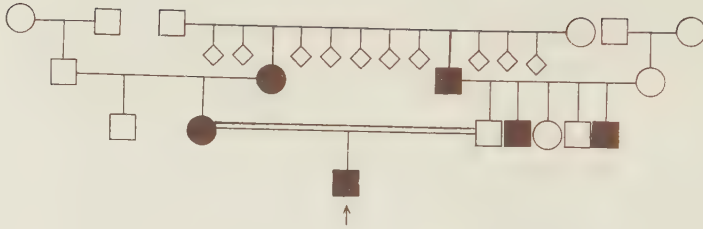


Abb. 32: Stammbaum der Familie R.



Abb. 33: Hände der Mutter von Herrn R.

Diagnose: Da die terminalen Fingeranteile fehlen (D4 und D5) und die Nägel dysplastisch sind (D2 und D3) bzw. ebenfalls fehlen (D4 und D5), die Daumen dagegen nicht betroffen sind und die Schwere der Störung von radial nach ulnar zunimmt, scheint es sich um eine Brachydaktylie Typ B (Einteilung nach Bell, 1951) zu handeln. Dafür spricht auch die weitgehende Symmetrie der Fehlbildung und die Tatsache, daß die Füße weniger schwer betroffen sind.

Genetik: Die Typ B Brachydaktylie wird, wie auch alle anderen Brachydaktyliearten, autosomal dominant mit unterschiedlicher Expressivität vererbt.

Beratungsaussage: Für Kinder des Ehepaares besteht ein Wiederholungsrisiko von 50%. Über die Schwere der Ausprägung kann aufgrund der unterschiedlichen Expressivität keine Aussage gemacht werden.

Nachtrag: Zwei Jahre nach der Beratung kam das erste Kind des Ehepaares zur Welt. Es hat nach Aussage der Eltern eine "milde" Brachydaktylie.

Die von Schinz 1943 als erbliche "kongenitale Finger- und Zehenverkürzung" definierten Brachydaktylien kommen als Brachyphalangie (Verkürzung von Gliedern), als Hypophalangie (Fehlen von Gliedern) oder als Brachymetakarpie (Verkürzung der Mittelhandknochen) vor (Comings 1965), wobei eine Kombination der Typen möglich ist.

Nach der Einteilung von Bell (1951) lassen sich sieben Gruppen unterscheiden:

Typ A : Brachymesophalangien

A1 : Die Mittelphalangen von D2 bis D5 sind verkürzt oder hypoplastisch, sie können gelegentlich mit den Endphalangen verschmolzen sein. Die Grundphalanx von D1 ist verkürzt.

Andere Bezeichnungen für Störungen dieser Klasse:  
Typus Farabee, Typus Drinkwater.

A2 : Die Brachymesophalangie ist an D2 am stärksten ausgeprägt, alle übrigen Strahlen können unauffällig sein.  
Synonym: Typus Mohr-Wriedt.

A3 : Nur die Mittelphalanx von D5 ist verkürzt.  
Synonym: Klinodaktylie.

A4 : Die Brachymesophalangie betrifft D2 bis D5. Zusätzlich ist das Endglied von D1 gespalten und der zugehörige Nagel dysplastisch.

Typ B : Die Mittelphalangen sind verkürzt oder hypoplastisch. Zusätzlich sind die Endphalangen verkürzt oder fehlen ganz.

Typ C : D2 und D3 sind fehlgebildet, das Mittelglied von D5 ist verkürzt, es besteht eine ulnare Deviation von D2. D4 ist nicht fehlgebildet, überragt jedoch alle anderen Finger.

Typ D : Die Endphalanx von D1 ist kurz und breit.

Synonym: "Kolbendaumen".

Typ E : Die Metakarpal- und auch die Metatarsalknochen sind verkürzt.

Synonym: Brachymetapodie.

Alle Brachydaktylieformen werden autosomal dominant vererbt, die Typen A3, D und E mit unvollständiger Penetranz, die Typen C und E mit variabler Expressivität. In der Regel bewirken sie keine Funktionseinschränkung, auch ist die Abweichung von der Norm so diskret, daß die Diagnose teilweise nur durch Zufall gestellt wird.

Die Störungen treten meist symmetrisch auf, auch als obligates oder fakultatives Symptom bei zahlreichen Syndromen (in dieser Studie seien nur das Weill-Marchesani- und das Poland-Syndrom genannt).

2.1,2.8. Beratungssituation: Zur Beratung kommt ein Ehepaar mit seiner Tochter. Außerdem ist die Großmutter väterlicherseits anwesend. Seit drei Generationen tritt in dieser Familie ein ähnliches Krankheitsbild auf (betroffen: Großmutter, Vater, Kind). Die Familie möchte wissen, ob sich diese Störung auch auf die Nachkommen der kleinen Tochter weitervererben wird.

Krankheitsbild: Der linke Arm der Tochter scheint verkürzt zu sein. Es besteht eine Syndaktylie von D1 und D2 links, wobei der Daumen unbeweglich und hypoplastisch ist, das Sattel-

gelenk des Daumens fehlt. Die Supination des linken Unterarmes ist nur eingeschränkt möglich. Das rechte Daumengelenk ist versteift.

Bei Herrn L. ist der linke Arm ca. sechs Zentimeter kürzer als der rechte, der linke Daumen fehlt, die Supination ist eingeschränkt, die Beweglichkeit des linken Handgelenks ebenfalls. An der rechten Hand ist der Daumen atypisch, er ist im Verhältnis zur Hand zu klein, der Daumenballen ist hypoplastisch, die Daumenbeweglichkeit ist wegen einer Gelenkversteifung eingeschränkt.

Herr L. hat außerdem einen hämodynamisch wenig wirksamen Ventrikelseptumdefekt ohne pulmonale Hypertension, des weiteren bestehen bei ihm Gefäßanomalien: die rechte Cubitalvene verläuft atypisch, die linke und rechte Vena subclavia münden getrennt in den rechten Vorhof, ohne sich vorher zur Vena cava superior zu vereinigen.

Bei einem Bruder von Herrn L. soll der linke Daumennagel gespalten sein und der Daumen selbst verdickt, "als ob er doppelt angelegt sei". Eine Bewegungseinschränkung besteht nicht.

Die Großmutter des Kindes weist beidseits hypoplastische Daumenballen auf, die Daumengelenke sind versteift.



Abb. 33: Tochter von Herrn L.



Abb. 34: Die Hände der Mutter von Herrn L.



Diagnose: Obwohl die Symptome der von uns beobachteten drei Patienten nicht sehr ausgeprägt sind, läßt sich die Diagnose "Holt-Oram-Syndrom" eindeutig stellen, nicht zuletzt auch aufgrund des Dermatoglyphenbefundes.

Genetik: Der Erbgang ist, wie bereits von Holt und Oram 1960 beschrieben, autosomal dominant.

Beratungsaussage: Sowohl für Nachkommen der Tochter als auch für weitere Kinder des Ehepaares besteht ein 50%-iges Risiko für das Wiederauftreten der Störung.

Das von Holt und Oram 1960 erstmalig beschriebene kardio-digitale Syndrom hat folgende Charakteristika:

- Fehlbildungen der oberen Extremität in verschiedenen Schweregraden: dreigliedriger Daumen - hypoplastischer Daumen, der syndaktyl mit D2 verbunden ist - Daumenaplasie - Aplasie von Daumen und Radius - Daumenaplasie, radioulnare Synostose, Humerushypoplasie - Phokomelie.
- Vitium cordis congenitum (oft Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ, zum Teil mit Rhythmusstörungen, oder Ventrikelseptumdefekt).
- Gefäßanomalien (hypoplastische periphere Gefäße, persistierende linke Vena cava superior, hypoplastische Pulmonalarterien u.a.).
- Untere Extremität stets normal, keine weiteren Fehlbildungen innerer Organe.

Der Erbgang dieser Störung ist autosomal dominant mit variabler intra- und interfamiliärer Expressivität und Penetranz. Bei weiblichen Merkmalsträgern ist die Symptomatik oft ausgeprägter

als bei männlichen Probanden (Poznanski et al., 1970). Die Chromosomenbefunde sind stets unauffällig, während die Dermatoglyphen einige typische Stigmata aufweisen (siehe TEMTAMY). - Bei einigen Patienten traten die Extremitätenfehlbildungen isoliert auf; auch sie konnten jedoch die kardialen Defekte weitervererben. Die Ausprägung der Extremitätenstörung steht in keiner Korrelation zum Schweregrad des Herzfehlers (Smith et al., 1979).

Ist kein Herzfehler feststellbar, so kann die Diagnose aufgrund der Extremitätenveränderungen, der Familiarität und des Papillarleistenbefundes dennoch mit hoher Sicherheit gestellt werden.

Die Störung der Armentwicklung ist in der Regel bilateral. - Außer einer Betonung der radialen Seite stellten Smith et al. (1979) noch eine auffällige Asymmetrie der Armfehlbildungen fest: In mehr als zwei Drittel der Fälle war die linke obere Extremität stärker betroffen. Defekte proximaler Armanteile traten stets zusammen mit Störungen der entsprechenden distalen Extremitätenabschnitte auf, war zum Beispiel das Metakarpale I atypisch, so lag stets auch eine Anomalie des angrenzenden Daumens vor (Smith et al., 1979).

Die Veränderung, die bei dem Bruder von Herrn L vorlag (gespaltener Daumennagel), könnte nach Smith et al. (1979) eine minimale Ausprägung des Syndroms darstellen.

2.1.2.9. Beratungssituation: Ein Ehepaar kommt zur Beratung mit der Frage, ob die Gefahr besteht, daß eine bei der Ehefrau vorhandene Handfehlbildung auf Kinder weitervererbt wird.

Krankheitsbild: An der rechten Hand ist D3 nur rudimentär ohne Nagelanlage ausgebildet (Länge ca. zwei Zentimeter), D1 und D4 weisen

Schnürfurchen auf. Die Mitte- und Endphalanx von D5 ist verkürzt. An der linken Hand fehlen die Endphalangen von D1 und D3, bei D4 und D5 fehlen Mittel- und Endphalangen. D1 trägt eine atypische Nagelanlage, D3 bis D5 weisen keinerlei Fingernägel auf.

Außer den Händen sind auch noch die Beine betroffen: Am linken Bein findet man ca. 15 Zentimeter oberhalb des Knöchels eine tiefe Schürfurche. Der Wadenumfang distal davon ist im Vergleich zur rechten Seite verringert, proximal sind beide Unterschenkel gleich dick. Die Zehen D1 bis D5 des linken Fußes sind verkürzt und verdickt, alle Fußnägel sind vorhanden. Am rechten Fuß fehlt die Endphalanx von D1, die übrigen Zehen sind ohne pathologischen Befund. Weiterhin fällt auf, daß die Anthelix des rechten Ohres nicht voll ausgebildet ist.



Abb. 36: Hände von Frau D.

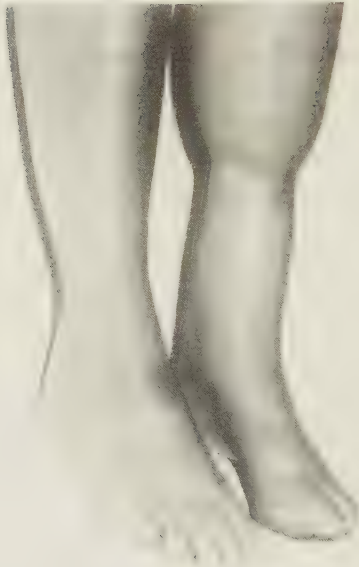


Abb. 37: Füße von Frau D.

Zusätzliche Untersuchungen: Bei der Dermatoglyphenuntersuchung fallen Verlaufs- und Strukturstörungen der Papillarleisten auf, die Anhaltspunkte dafür geben, daß es sich um eine embryonale Entwicklungsstörung handelt.

Stammbaum: Frau D. ist die zweite Tochter gesunder, nicht blutsverwandter Eltern. Die Mutter war bei ihrer Geburt 21, der Vater 22 Jahre alt. Keine ähnlichen Störungen in der Familie.

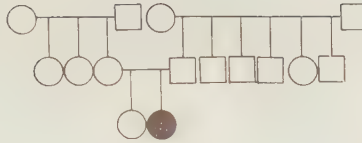


Abb. 38: Stammbaum der Familie D.

**Diagnose:** Sowohl die Art der Fehlbildung als auch das Vorliegen von Schnürfurchen sprechen für eine amniogene Fehlbildung.

**Genetik:** Dieses Krankheitsbild tritt sporadisch auf, die Inzidenz beträgt etwa 1 : 10.000. Bisher sind keine Faktoren bekannt, die zur Ausbildung von amniotischen Bändern führen.

**Beratungsaussage:** Bei Kindern der jungen Frau muß nicht mit einem erneuten Auftreten der Fehlbildung gerechnet werden.

Dieses Krankheitsbild wurde bei fünf Patienten der Genetischen Beratungsstelle beobachtet. Exemplarisch wurde die Situation einer Patientin ausgewählt und genau dargelegt, die Fotos von zwei weiteren, nicht näher erläuterten Fällen werden zur Veranschaulichung der großen morphologischen Variabilität dieser Störung angefügt.



Abb. 39

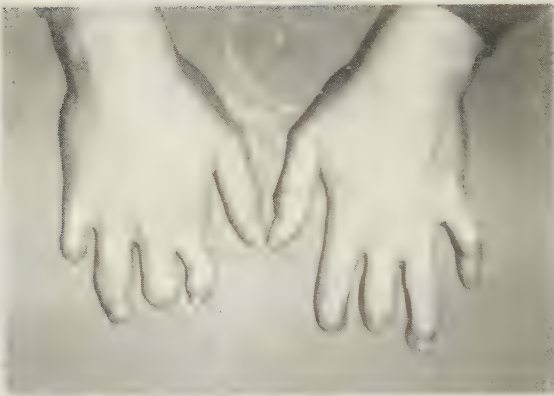


Abb. 40

Abb. 39 und 40: Abbildungen der Hände von zwei weiteren Patienten mit amniogenen Fehlbildungen

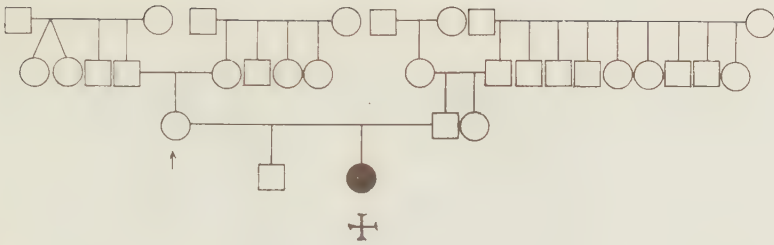


Abb. 41

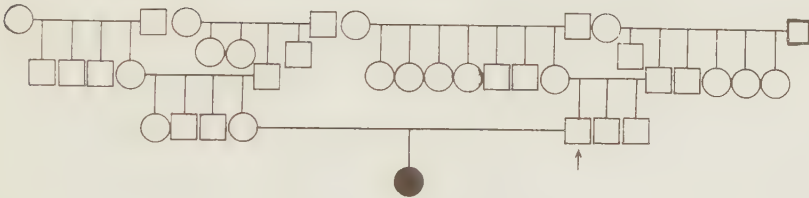


Abb. 42

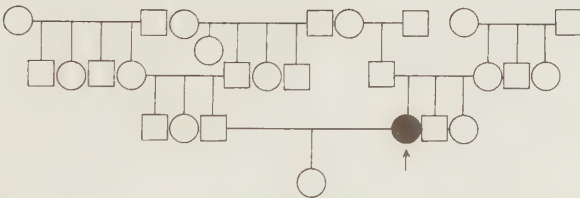


Abb. 43

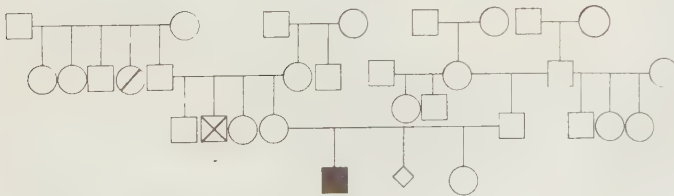


Abb. 44

Abb. 41 - 44: Stammbäume von weiteren Patienten mit amniogenen Fehlbildungen

☒ = Klumpfuß

⊗ = Hexadaktylie

Die Ätiologie der amniotischen Abschnürungen ist unbekannt. Als pathogenetischer Mechanismus wird diskutiert, daß sich nach einer Amnionruptur mesodermale fibröse Stränge ausbilden, die durch Abschnürungen amputationsartige Defekte und durch Verwachsungen häutige Syndaktylien u.ä. hervorrufen können (Torpin, 1965). - An dieser Stelle ist zu erwähnen, daß die Mutter der Patientin angeblich in der Frühschwangerschaft (ca. vierter Monat) schwer gestürzt sein soll.

Die amniogenen Fehlbildungen sind meist an vielen Körperstellen zu finden, die überwiegende Mehrzahl tritt unsymmetrisch auf. Der Daumen ist nur selten betroffen.

Typisch für das Krankheitsbild sind Schnürfurchen mit Hypoplasie oder gar Amputation der distal davon gelegenen Körperteile. Weiterhin kommen periphere Syndaktylien, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Schädeldefekte und Hirnanomalien vor. Häufig treten auch Klumpfüße auf. - Torpin erklärt ihr Auftreten damit, daß sich die Amnionhöhle nach einer Ruptur zusammenzieht und das Fruchtwasser mitsamt dem Fetus durch den Amniondefekt "wandert". Das Chorion, so seine Vermutung weiter, saugt einen großen Teil des Fruchtwassers auf, so daß ein Oligohydramnion resultiert, das den Fetus in einer Zwangshaltung fixiert. Higginbottom et al. (1979) versuchten einen Zeitplan zu erstellen, aus dem hervorgeht, welche Fehlbildungen bei Amnionrupturen zu verschiedenen Zeitpunkten zu erwarten sind. Sie stellten fest, daß die Störungen umso schwerwiegender sind, je früher die Amnionruptur stattfindet. Für die konkrete genetische Beratung bedeutet diese Feststellung, daß keine Beziehungen zwischen dem Wiederholungsrisiko und dem Schweregrad der Störung bestehen. Die Wiederholungswahrscheinlichkeit ist gleich gering, ob nun leichte oder aber schwerste (Anenzephalie, Enzephalozele o.ä.) Veränderungen vorliegen.

Als Folge von Amnionrupturen kann es bei sehr starker Schädigung der Frucht auch zu Fehlgeburten kommen.

Die amniotischen Abschnürungen treten sporadisch auf, es besteht für betroffene Familien kein Wiederholungsrisiko.

2.2. Hand

2.3. Unterarm

2.2.1. einseitig

2.3.1. einseitig

2.2.1.1. Beratungssituation: Auf Vermittlung der Klinik für Kommunikationsstörungen kommt ein Ehepaar mit seiner Tochter. Das Kind weist einige Anomalien im Bereich der linken oberen Extremität auf. Die Eltern fragen nach dem Wiederholungsrisiko für weitere Kinder.

Krankheitsbild: Bei P. ist die linke Hand klein, die Phalangen sind verkürzt. Es bestand eine, mittlerweile in mehreren Sitzungen operativ getrennte, fast vollständige Syndaktylie von D2 bis D5. Das Wachstum des linken Oberarmes ist verzögert, er ist im Vergleich zum rechten etwas kürzer. Der sternale Kopf des linken Musculus pectoralis major fehlt, die Mamille ist vorhanden. Des weiteren fallen dysplastische Ohrmuscheln und ein Epikanthus auf. Es besteht ein kleiner Vorhofseptumdefekt.



Abb. 45: Hände von P.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 26, der Mutter 21 Jahre. Keine vergleichbaren Störungen in der Familie. Ein jüngerer, gesunder Bruder.

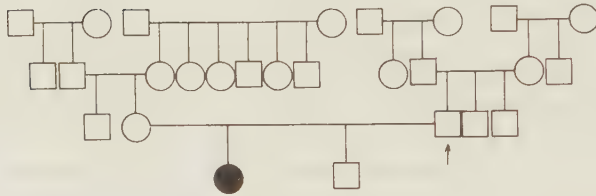


Abb. 46: Stammbaum der Familie O.

Differentialdiagnose: Bei der Kombination von Dysplasien der oberen Extremität mit einem Vorhofseptumdefekt wurde zuerst an ein Holt-Oram-Syndrom gedacht. Hierbei ist die Extremitätenfehlbildung in der Regel jedoch beidseitig und die radialen Strahlen sind stärker betroffen. - Eine einseitige Symbrachydaktylie mit gleichseitiger Aplasie der Pars sternalis des Musculus pectoralis major sind dagegen die typischen Symptome eines Poland-Syndroms. Ein Herzfehler gehört dagegen nicht zu den charakteristischen Merkmalen dieses Syndroms.

Genetik: In der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde sporadisches Vorkommen beobachtet.

Beratungsaussage: Für weitere Kinder des Ehepaares sowie mit hoher Wahrscheinlichkeit auch für die Nachkommen der Patientin besteht kein erhöhtes Wiederholungsrisiko.

Symptome des immer einseitig auftretenden Pectoralis-Hand-Defektes können sein:

- Aplasie der Pars sternalis des Musculus pectoralis major, die Pars clavicularis ist meist erhalten; partielle Aplasie auch anderer Brustmuskeln kann vorkommen;
- häufig Hypoplasie (selten auch Aplasie) der homolateralen Mamma und Mamille;
- oftmals fehlt die Axillarbehaarung der betroffenen Seite;
- Veränderungen der ipsilateralen Extremität, meist in Form einer Symbrachydaktylie (die Finger können dabei auch gänzlich fehlen); der betroffene Arm ist häufig hypoplastisch.

Die Ätiologie des bereits 1841 von Poland erstmalig beschriebenen Krankheitsbildes ist bis heute ungeklärt. Die meisten der ca. 100 bisher beschriebenen Fälle traten sporadisch auf. Bei einzelnen Beobachtungen wurde autosomal dominantes Vorkommen vermutet.

Fuhrmann et al. berichteten 1971 von einer Familie, in der ein Vater und zwei seiner fünf Kinder dem Pectoralis-Hand-Defekt ähnliche Veränderungen aufwiesen (einseitige Mammahypoplasie). Weder bei dem betroffenen Sohn noch der Tochter fehlte jedoch der Musculus pectoralis major. Nach Clarkson (1962) kann eine ausgeprägte einseitige Mammahypoplasie ein Symptom der Poland-Syndaktylie sein, wenn gleichzeitig geringe, aber nachweisbare Handveränderungen bestehen (im Sinne einer "forme fruste"). Die von Fuhrmann (1971) beschriebene Tochter zeigte jedoch keinerlei Anomalien der Hände.

Sujansky et al. (1977) beobachteten das Syndrom bei einem kleinen Kind und einem Vetter seiner Mutter (!). Bei allen eventuellen Überträgern des hypothetischen verantwortlichen Gens (der Mutter, dem Großvater, dem Bruder des Großvaters) wurden keinerlei Störungen, die als abgeschwächte Ausprägung des Krankheitsbildes hätten angesehen werden können, festgestellt. Die

Autoren folgerten daraus, daß es sich bei der Ursache der Störung um ein autosomal dominantes Gen mit extrem niedriger Penetranz handeln könnte, und daß, aufgrund der wenig ausgeprägten Symptomatik des Poland-Syndroms in leichteren Fällen, die Diagnose oftmals nicht gestellt würde. - Gerade in dem geschilderten Fall könnte es sich jedoch auch um das zufällige Auftreten von zwei Fällen dieses Syndroms in derselben Familie handeln.

Auch exogene Faktoren als Ursache wurden diskutiert: David (1972) hält Abortversuche durch Mutterkornalkaloide für eine Möglichkeit der Entstehung; dem widerspricht Degenhardt (1972).

Zur Zeit ist das Antiemetikum Lenotan<sup>R</sup> (in den USA "Benedictine") als teratogene Noxe im Gespräch. Lenz schließt einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Benedictine-Medikation und Poland-Syndrom jedoch aus (persönliche Mitteilung, 1980).

Auffällig ist, daß das Poland-Syndrom in 75% aller Fälle rechtsseitig auftritt und das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen dreimal häufiger betroffen ist.

2.2.1.2./ Beratungssituation: Ein junges Ehepaar kommt mit sei-

2.3.1.1.

ner bisher einzigen Tochter zur Beratung.

Das Kind weist eine Fehlbildung der linken oberen Extremität auf. Die Eltern fragen nach dem Wiederholungsrisiko.

Krankheitsbild: Bei S. liegt eine linksseitige Peromelie vor, die Ober- und Unterarmknochen sind normal angelegt, Reste von Handwurzelknochen sind nachweisbar, Mittelhand- und Fingerknochen fehlen jedoch gänzlich. Auf dem Armstumpf sitzen fünf Fingerknospen ohne Nagelanlagen.

Abb. 47: Arm von S. mit Fingerknospen

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 26, der Mutter 24 Jahre. Keine ähnlichen Störungen in der Familie.

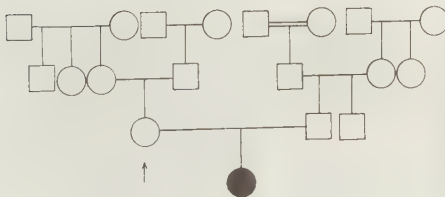


Abb. 48: Stammbaum der Familie R.

Diagnose: Die hier vorliegende Fehlbildung ist mit vielen Namen zu beschreiben. Man kann sie als Symbrachydaktylie Grad IV, Amelie, Hemimelie, Ektromelie oder Peromelie bezeichnen. Wir nennen sie mit Shatnavi (1974) "Acheirie mit Fingerknospen".

Genetik: Diese amputationsartigen Defekte treten sporadisch auf.

Beratungsaussage: Weder für weitere Kinder des Ehepaares noch für Nachkommen von S. besteht ein Wiederholungsrisiko.

Nachtrag: Ende 1977 bekam S. einen gesunden Bruder.

Das Krankheitsbild wurde insgesamt bei sieben Patienten der Genetischen Beratungsstelle beobachtet. Zwar ist der Ausprägungsgrad unterschiedlich (zum Teil ist nur die Hand, zum Teil der größte Teil des Unterarms betroffen), das Gesamtbild unterscheidet sich bei den Betroffenen jedoch so wenig, daß nur die Situation einer Patientin abgehandelt wurde.



Abb. 49



Abb. 50

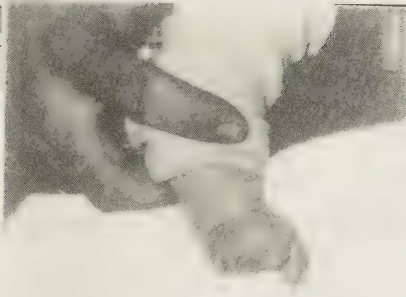


Abb. 51

Abb. 49 - 51: Drei weitere Patienten mit dieser Störung



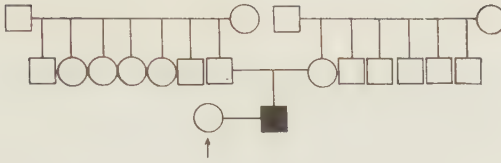


Abb. 55

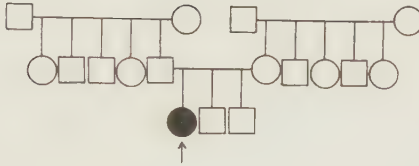


Abb. 56

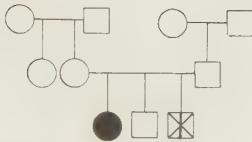


Abb. 57

Abb. 52 - 57: Weitere Stammbäume von Patienten mit Acheirie mit Fingerknospen

☒ = Chondrodystrophie

⊗ = Mongolismus

Das Charakteristikum dieser Störung ist das stets einseitige Fehlen distaler Abschnitte der oberen Extremität mit bis zu fünf rudimentären Fingeranteilen (Knospen) am Stumpfende. Diese Art von Störung, die Peromelie, wird unter anderem auch bei der amniogenen Fehlbildung und dem oro-akralen Syndrom (Ankyloglosson superius-, Aglossie-Adaktylie-, Hanhart-Syndrom) beobachtet (Differentialdiagnose siehe Seite 93).

Shatnavi (1974) untersuchte diese Fehlbildung ausführlich, er konnte jedoch weder genetische noch exogene Ursachen finden, die zum Auftreten dieser Störung führen. - Blauth (1971) reiht die Acheirie als Maximalform in die Gruppe der Symbrachydaktylien ein. Die Störung wird hier unabhängig von den Symbrachydaktylien abgehandelt, um sie deutlich von leichteren Erscheinungsformen abzugrenzen.

Die Peromelie tritt sporadisch auf, pränatal könnte sie eventuell bei einer Ultraschalluntersuchung diagnostiziert werden.

## 2.2. Hand

### 2.2.2. beidseitig

2.2.2.1. Beratungssituation: Frau O. kommt mit ihrem Ehemann zur genetischen Beratung. Bei ihr ist seit der Kindheit ein Weill-Marchesani-Syndrom bekannt, sie fragt nach dem Risiko für eigene Kinder.

Krankheitsbild: Bei Frau O. besteht eine Brachydaktylie, sie ist mit einer Größe von 146 cm minderwüchsig. An beiden Augen bestanden eine Sphärophakie mit Katarakt und sekundärem Glaukom. Die Kugellinse wurde operativ entfernt, die Patientin trägt nun eine ausgleichende Brille.

Stammbaum: Schwester und Mutter der Patientin sowie zwei Brüder der Mutter sind gleichermaßen betroffen. Die Schwester ist 145 cm groß, hat eine Brachydaktylie und wurde an beiden Augen operiert. Die Mutter ist kleiner als 146 cm, weist ebenfalls eine Brachydaktylie auf; die Augenstörungen sind bei ihr nicht so stark, daß sie hätte operiert werden müssen. Von den beiden betroffenen Brüdern der Mutter ist der eine bereits verstorben, der andere ist fast blind. - Drei Geschwister der Patientin verstarben in früher Kindheit aus unbekannter Ursache. Eine Blutsverwandtschaft der Eltern und Großeltern war der Patientin nicht bekannt. - Alter des Vaters 28, der Mutter 32 Jahre.

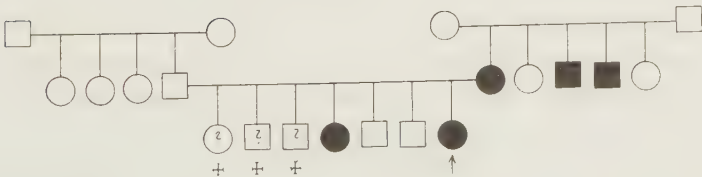


Abb. 58: Stammbaum der Familie von Frau O.

Diagnose: Mit den typischen Symptomen Sphärophakie, Brachydaktylie, Minderwuchs besteht an der Diagnose Weill-Marchesani-Syndrom kein Zweifel.

**Genetik:** Aufgrund der Familienanamnese der Patientin könnte man vermuten, daß es sich um ein dominantes Erbleiden handelt. Nach näherem Befragen stellte sich jedoch heraus, daß sowohl die mütterlichen Vorfahren, als auch der Vater aus einem kleinen deutschstämmigen Dorf in Ungarn stammen (ca. 500 Einwohner). Somit liegt der Verdacht nahe, daß sowohl die gesunden Großeltern, als auch der gesunde Vater heterozygote Genträger sind. Es handelt sich also wohl auch hier um den in der Regel für dieses Syndrom beschriebenen autosomal rezessiven Erbgang.

**Beratungsaussage:** Da die ratsuchenden Eheleute mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht miteinander verwandt sind, besteht praktisch kein Wiederholungsrisiko.

Drei Patienten wurden mit diesem Krankheitsbild in der Genetischen Beratungsstelle beobachtet. Alle zeigen die typischen Symptome. Bei einer Patientin handelt es sich um den seltenen Fall einer einseitigen Sphärophakie. Nach Rücksprache mit Herrn Professor Klein, Genf, ist die Diagnose jedoch auch hier als eindeutig anzusehen.

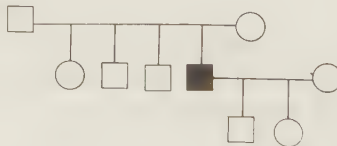


Abb. 59

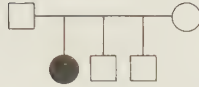


Abb. 60

Abb. 59 und 60: Stammbäume zweier weiterer Patienten mit einem Weill-Marchesani-Syndrom

Als Vererbungsmodus des Weill-Marchesani-Syndroms wird heute meist der autosomal rezessive Erbgang angenommen. - Als Heterozygotenzeichen gelten Brachydaktylie und Minderwuchs. Des öfteren wurde auch ein autosomal dominanter Erbgang diskutiert, was sich dadurch erklären läßt, daß die oben genannten Heterozygotenzeichen bereits als voll ausgeprägtes Krankheitsbild gewertet wurden (Duke-Elder, 1958). In einigen Fällen, wie auch in dem unsrigen, lag wohl auch eine Pseudodominanz vor, das heißt, daß Betroffene die Kinder eines homozygot kranken und eines heterozygoten Elternteils waren (Gorlin et al. 1974). - Zum Teil wurden auch getrennte Erbgänge für Brachydaktylie (autosomal dominant) und Sphärophakie (autosomal rezessiv) postuliert (Probert 1953, Vogt 1931). Marchesani wies 1939 in seiner Studie auf den frappierenden Gegensatz der Krankheitsbilder des autosomal dominant erblichen Marfan- und des Weill-Marchesani-Syndroms hin (vgl. Tabelle 1, nächste Seite).

Tabelle 1     Merkmale des Marfan- und Marchesani-Syndroms

|                   | Marfan                                 | Marchesani                  |
|-------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
| Kopfform          | dolichozephal                          | brachyzecephal              |
| Größe             | überdurchschnittlich                   | unterdurchschnittlich       |
| Hände             | arachnodaktyl                          | brachydaktyl                |
| Linse             | Ektopia lentis                         | Sphärophakie ("Kugellinse") |
| Knochen           | lang, schmal                           | kurz, breit                 |
| Brustkorb         | schmal                                 | breit                       |
| Muskulatur        | schwach entwickelt                     | kräftig                     |
| subkutanes Gewebe | schwach ausgebildet                    | gut entwickelt              |
| Gelenke           | überstreckbar                          | nur gering beweglich        |
|                   | (Schema modifiziert nach Schmid, 1946) |                             |

Er nahm an, daß ein einziger Defekt, die Dystrophia mesodermalis congenita, die beiden Syndrome als Maximalformen zur Folge haben könnte und schlug die Bezeichnungen "Dystrophia mesodermalis hypoplastica" für die arachnodaktyle und "Dystrophia mesodermalis hyperplastica" für die brachydaktyle Form vor (Zabriskie and Reisman, 1958).

2.2.2.2. Beratungssituation: Eine 24-jährige Frau wird von der Mainzer II. Medizinischen Klinik zur Diagnostik vorgestellt.

Krankheitsbild: Die junge Frau ist kleinwüchsig, sie hat kleine Hände mit einer asymmetrischen Verkürzung von D5 beidseits. Es besteht eine beidseitige Hyperopie und ein Hypertelorismus, die Ohren sind tief angesetzt. Des weiteren fallen eine Ptosis beidseits, ein hoher schmaler Gaumen, eine Mikrogenie und eine Abflachung und Verbreiterung der Nasenwurzel auf. Am rechten Fuß fand sich ursprünglich eine (jetzt operativ entfernte) sechste Zehe präaxial, der linke Fuß weist ein entsprechendes Rudiment auf. Die Patientin wurde wegen einer linksseitigen Ureterabgangsstenose mit konsekutiver Hydronephrose im Alter von fünf Jahren nephrektomiert. - Auch ein Uterus bicornis, eine linksseitige Lungenhypoplasie, eine ebenfalls linksseitige Mammaryhypoplasie, eine persistierende linke obere Hohlvene und ein Sinus Valsalvae Aneurysma wurden diagnostiziert. Auffällig sind auch noch eine allgemeine Muskelhypotonie und wenig Unterhautfettgewebe. - Die geistige Entwicklung ist unauffällig.

Zusätzliche Untersuchungen: Die Chromosomenbestimmung, die wegen des Verdachtes auf ein Turner-Mosaik durchgeführt wurde, ergab einen unauffälligen weiblichen Chromosomensatz.



Abb. 61: Die Hände der Patientin

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 27, der Mutter 31 Jahre. Keine vergleichbaren Störungen in der Familie. Vier gesunde Geschwister: Zwei Schwestern, zwei Brüder.

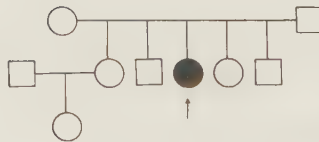


Abb. 62: Stammbaum der Familie Z.

Differentialdiagnose: Einige der Störungen erinnern an ein Potter-I-Syndrom. Betroffene Kinder versterben jedoch bald nach der Geburt an den Folgen fehlender Nierenfunktion (bilaterale Agenesie oder Hypo- bzw. Dysplasie). Auch ist für diese Patienten die sogenannte "Potter-Fazies" obligat, die bei unserer Patientin nicht vorliegt. Ein ähnliches Syndrom, das zum Teil als "forme fruste" des Potter-Syndroms angesehen wird, ist die Dysplasia reno-facialis. Die Ureterabgangsstenose, Lungenhypoplasie und Genitalfehlbildungen passen zu diesem Syndrom. Differentialdiagnostisch könnte auch noch an ein Smith-Lemli-Opitz-Syndrom gedacht werden, Minderwuchs, Ptosis, breite Nasenwurzel, Mikrogenie, Spitzbogengauamen, asymmetrisch verkürzte Kleinfinger und Gefäßmißbildungen wären typische Symptome. Die geistige Retardierung steht hierbei jedoch im Vordergrund. - Sie liegt bei unserer Patientin sicher nicht vor.

Verdachtsdiagnose: Dysplasia reno-facialis.

Genetik: Die Ätiologie der Dysplasia reno-facialis ist unbekannt. Sie tritt in der Regel nicht familiär gehäuft auf, jedoch wurden vereinzelt Geschwisterbeobachtungen beschrieben.

Beratungsaussage: Selbst wenn es sich bei der Patientin um eine Dysplasia reno-facialis handelt, kann keine Aussage zum Wiederholungsrisiko

gemacht werden, da bisher keiner der Betroffenen eigene Kinder hatte.

Im ungünstigsten Fall könnte es sich um eine dominante Neumutation handeln, die sich auf 50% der Nachkommen weitervererben würde.

Das Potter-I-Syndrom wird charakterisiert durch die sogenannte "Potter-Fazies" in Verbindung mit einer beidseitigen Nierenagenesie, Dysplasien der unteren Extremitäten und der Wirbelsäule und einem Oligohydramnion. - Zu den typischen Merkmalen der Potter-Fazies gehören ausgeprägter Hypertelorismus, Epikanthus, Abflachung und Verbreiterung der Nasenwurzel, Unterlidwangenfalte, große, tiefsitzende Ohren ("floppy ears"). Braun et al. machten 1956 den Vorschlag, "formes frustes" als "Dysplasia reno-facialis" zu bezeichnen, um sie von dem eigentlichen Potter-Syndrom abzugrenzen.

Zur Dysplasia reno-facialis gehören ebenfalls Hypertelorismus, Epikanthus, tiefsitzende Ohrmuscheln, plumpe, tatzenartige Hände und Füße, Lungenhypoplasie sowie Urogenitalfehlbildungen (Nierenhypoplasie, Zystennieren, Ureterabgangsstenose, Uterus bicornis bzw. Hypospadie). Fritzsche (1958) schlägt in diesem Fall die Bezeichnung "Pseudoeuryopie" anstatt Hypertelorismus vor, weil nur der Eindruck eines Hypertelorismus besteht, der sich jedoch nicht objektivieren läßt.

Die Fehlbildungen des Harntraktes sind bei der Dysplasia reno-facialis also weniger stark ausgebildet, und auch die typische Potter-Fazies fehlt in der Regel.

Die Andotropie, die für das Potter-Syndrom beschrieben wird, ist für die Dysplasia reno-facialis nicht nachweisbar.

Die große Mehrzahl beider Krankheitsbilder (oder der beiden Ausprägungsformen eines Krankheitsbildes) tritt sporadisch

auf, keine familiäre Häufung. - Ferrandez et al. (1971) entdeckten einen Fall, bei dem ein kleines Extrachromosom vorlag, der Vater des Kindes hatte einen geringgradigen Mosaizismus für die gleiche Chromosomenanomalie, ohne phänotypisch krank zu sein (nephrotisches Syndrom in der Anamnese). - Hack et al. (1974) schließen aufgrund einer Geschwisterbeobachtung bei gesunden, nicht blutsverwandten Eltern eine genetische Ursache (autosomal rezessiver Erbgang) nicht aus.

## 2.3. Unterarm

### 2.3.2. beidseits

2.3.2.1. Beratungssituation: Auf Veranlassung des Kinderneurologischen Zentrums kommt Frau B. mit ihrer behinderten Tochter zur genetischen Beratung. Sie möchte wissen, ob für Nachkommen ihrer gesunden Söhne ein Wiederholungsrisiko besteht; sie selbst möchte keine Kinder mehr.

Krankheitsbild: Bei U. liegt eine beidseitige Radiusaplasie vor, die Daumen sind nicht angelegt. Beide Hände sind in extremer Klumphandstellung fixiert. Das Gesicht ist dysplastisch, es besteht eine angedeutete Protrusio bulbi, die Nasenlöcher sind nach vorn gerichtet. Die Mundmotorik ist schlecht, sie kann mit neun Jahren noch nicht allein essen; der Mund steht immer offen. An beiden Oberarmen fehlt der Musculus biceps brachii. Insgesamt wirkt das Kind kachektisch, es ist stark geistig retardiert.

Abb. 63: Das Kind U.B.

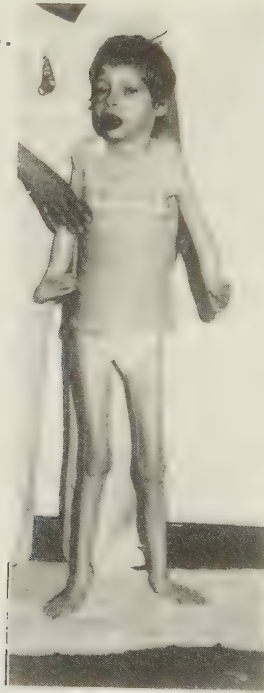
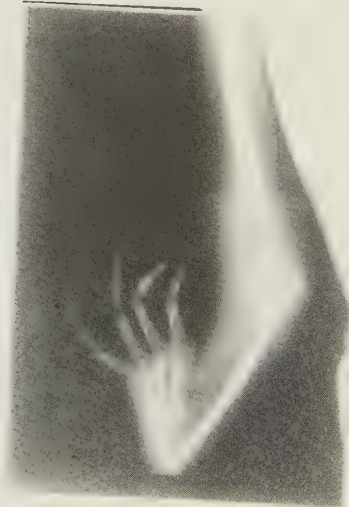


Abb. 64: Röntgenbild  
des rechten Armes



Zusätzliche Untersuchungen: Die Chromosomen wurden untersucht, dabei fand sich eine zusätzliche Bande am Chromosom Nr. 8 (siehe Abb. 65). Die Karyotypen der Eltern, die daraufhin bestimmt wurden, waren beide unauffällig.

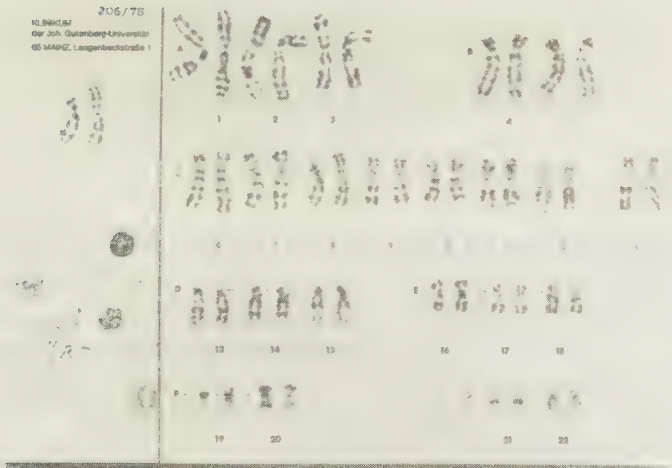


Abb. 65: Karyogramm der Patientin U.B.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 37, der Mutter 32 Jahre. Keine ähnlichen Störungen in der Familie. Zwei gesunde Brüder 18 und 20 Jahre alt.

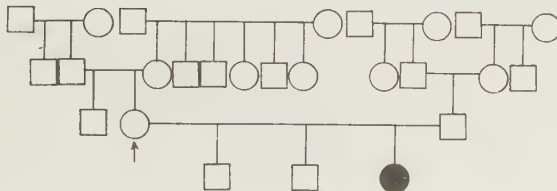


Abb. 66: Stammbaum der Familie B.

Verdachtsdiagnose: Anhand der Dysmorphie-Zeichen, besonders im Bereich des Gesichts, muß am ehesten an eine partielle Trisomie 10p gedacht werden, das heißt, daß die zusätzliche Bande am Chromosom Nr. 8 vom kurzen Arm des Chromosoms Nr. 10 stammt.

Genetik: Es handelt sich um eine partielle Trisomie, die bei der Patientin spontan aufgetreten ist.

Beratungsaussage: Für Nachkommen von U.'s gesunden Brüdern besteht kein Wiederholungsrisiko für diese Störung.

Bei der Trisomie 10p liegt ein charakteristisches Dysmorphie-syndrom vor. Stengel-Rutkowski et al. (1977) haben in einer Tabelle die Symptome, die die 17 bisher in der Literatur dokumentierten Kinder mit diesem Syndrom aufweisen, zusammengestellt. Sie soll hier etwas verändert und gekürzt wiedergegeben werden.

Auffälligkeiten in der Neugeborenenperiode:

- geringes Geburtsgewicht (durchschnittlich 2500 g) bei normaler Geburtslänge (durchschnittlich 50 cm)
- oftmals schwere Asphyxie postnatal
- schwacher oder fehlender Saugreflex

Dysmorphiezeichen:

- dolichocephale Kopfform
- hohe, vorgewölbte Stirn
- dysplastische Ohren

- angedeutete Anhebung der Bäckchen
- deutlich betonte Augenbrauenbögen
- breite, zum Teil eingesunkene Nasenwurzel
- Hypertelorismus
- breite kurze Nase
- schmaler Mund
- eingedrehte Oberlippe
- herabhängende Mundwinkel
- hoher Gaumen, zum Teil auch Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
- Retrognathie
- Mikrognathie

Organfehlbildungen:

- ZNS (Hydrozephalus, Hypoplasie von Hirngefäßen, pathologisches EEG u.a.)
- Augen (Mikrophthalmie, Optikusatrophie, Mikrokornea)
- Herz (offenes Foramen ovale, Aortenisthmusstenose, Dextrokardie u.a.)
- Lunge (Hypoplasie, Zystenlunge, zwei statt drei rechte Lungenlappen)
- Magen-Darm-Trakt (Analatresie, Meckel'sches Divertikel u.a.)
- Nieren (Zystennieren, Nierenaplasie, fehlender Anschluß des Tubulussystems an den Ureter u.a.)
- Genitale (Intersexualität, Kryptorchismus, Penishypoplasie)

Skelettveränderungen:

- Hüftgelenksluxation
- Brachydaktylie
- Klinodaktylie D5

- Klump-, Plattfüße
- Beugekontrakturen von Händen und Füßen u.v.a.m.

Entwicklung:

- schwere geistige und körperliche Retardierung
- allgemeine Schwäche und Magerkeit
- Anfälligkeit für Infektionen.

Die 17 bisher bekannten Patienten mit diesem Syndrom stammen aus 11 Familien. Alle betroffenen Kinder erbten das zusätzliche Chromosomenstück von einem Elternteil, bei dem eine balancierte Translokation vorlag.

Unsere Patientin stellt insofern eine Ausnahme dar, als die Trisomie bei ihr spontan auftrat. Auch eine Radiusaplasie wurde im Rahmen dieses Syndroms bisher nicht beobachtet. - Dennoch muß anhand der Dysmorphiezeichen, die diese Kinder einander ähnlich wie Geschwister machen, am ehesten an dieses Krankheitsbild gedacht werden.

Bei der Dermatoglyphenbegutachtung der betroffenen Kinder fielen mehrere atypische Papillarleistenmuster auf (Rodewald et al., 1978), die zum Teil auch bei den Überträgern mit der balancierten Translokation nachweisbar waren (in einigen Fällen war so ein Rückverfolgen bis zu den Großeltern der betroffenen Kinder möglich).

Wenige der beobachteten Kinder lebten länger als zwölf Jahre, die meisten verstarben vorher aufgrund ihrer allgemeinen Abwehrschwäche.

Die Symptome scheinen um so ausgeprägter zu sein, die Kinder versterben um so früher, je größer das dreifach vorliegende Chromosomenstück ist.

2.3.2.2. Beratungssituation: Das Ehepaar S. kommt mit seinem Sohn, der Fehlbildungen der oberen Extremität aufweist, zur genetischen Beratung. Die Eltern fragen nach dem Wiederholungsrisiko.

Krankheitsbild: An der rechten Hand des Jungen sind sämtliche Finger nur bis einschließlich des Grundgliedes ausgebildet, sie tragen jedoch Nägel. Das Daumengrundglied steht in Opposition zur Hand. Radius und Ulna sind unauffällig, die Mittelhandknochen altersgerecht angelegt. Am linken Arm fehlen der gesamte Unterarm und die Hand. An den unteren Extremitäten ist kein pathologischer Befund feststellbar. Das Kind hat außerdem eine Mikrognathie.

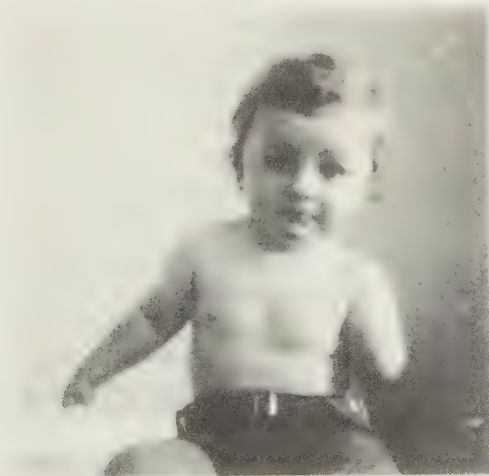


Abb. 67: Das Kind W.S.

Stammbaum: Keine Konsanguinität der Eltern. Alter des Vaters 28, der Mutter 26 Jahre. Keine vergleichbaren Störungen in der Familie.

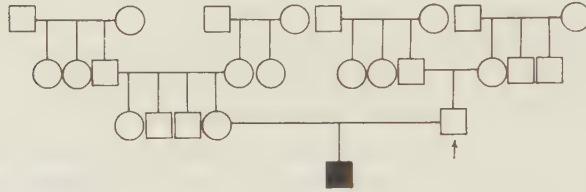


Abb. 68: Stammbaum der Familie S.

Differentialdiagnose: Da bei einer zahnärztlichen Untersuchung festgestellt wurde, daß die Mundhöhle, der Gaumen, die Zunge, der Alveolarknochen und die Milchzähne vollkommen normal ausgebildet sind, wurde wegen der Peromelie in Verbindung mit Mikrognathie die Diagnose eines Hanhart-Syndroms gestellt. Bei Vorliegen von Zungenfehlbildungen (Mikroglossie, Aglossie) wäre die Diagnose eines Aglossie-Adaktylie-Syndroms anzunehmen.

Differentialdiagnostisch kommt auch das Ankyloglosson superius-Syndrom in Betracht, dabei werden außer der Mikrognathie und den Extremitätenfehlbildungen noch Zungen-Munddach-Verwachsungen und Defekte an den Schneidezähnen beobachtet.

Wiedemann et al. (1976) fassen diese früher als selbständig angesehenen Syndrome unter dem Begriff des "Oro-akralen" Syndroms zusammen.

Genetik: Das Oro-akrale Syndrom tritt nicht familiär gehäuft auf.

Beratungsaussage: Sowohl für weitere Kinder des Ehepaares als auch für Nachkommen des Jungen besteht kein Wiederholungsrisiko für dieses Syndrom.

Die Kombination von Kieferfehlbildungen mit Peromelien findet man sowohl beim Hanhart II-, als auch beim Aglossie-Adaktylie- und beim Ankyloglosson superius-Syndrom. Nach Wiedemann et al. (1976) handelt es sich dabei um verschiedene Manifestationsformen desselben Krankheitsbildes.

Terminale transverse Defekte, wie TEMTAMY sie nennt, in Verbindung mit einer Mikrognathie sind für alle drei Syndrome typisch. Beim Ankyloglosson superius-Syndrom finden sich zusätzlich Verwachsungen der Zunge mit dem Oberkiefer. - Das Hanhart-Syndrom wurde von dem Aglossie-Adaktylie-Syndrom abgegrenzt, weil hier, mit Ausnahme der Mikrognathie, keine Mundfehlbildungen, Zungenhypo- oder Aplasien vorkommen. - Nevin et al. (1970) weisen darauf hin, daß der Ausprägungsgrad der Zungenfehlbildungen sehr variabel sein kann. In einer späteren Studie (1975) schließt er nicht aus, daß das Aglossie-Adaktylie- mit dem Ankyloglosson superius-Syndrom verwandt sein könnte.

Tabelle 2 Symptome bei Ankyloglosson superius-, Aglossie-Adaktylie- und Hanhart-Syndrom

|                                   | Ankyloglosson | Aglossie-Adaktylie | Hanhart |
|-----------------------------------|---------------|--------------------|---------|
| A-, Mikroglossie                  | +             | +                  | -       |
| Mikrognathie                      | +             | +                  | +       |
| Gaumenspalte                      | +             | (+)                | -       |
| fehlende Zähne                    | (+)           | (+)                | (+)     |
| Verwachsungen<br>Zunge/Oberkiefer | +             | -                  | -       |
| Peromelie                         | +             | +                  | +       |

( + = immer nachzuweisen, (+) = oft, - = nie )

Wenn man die Symptome der drei Krankheitsbilder vergleicht, so wird erkennbar, daß bei möglicherweise gleicher, wenn auch unbekannter Ätiologie der Schweregrad der Erkrankung vom Hanhart- über das Aglossie-Adaktylie- bis zum Ankyloglosson superius-Syndrom zunimmt.

Entgegen Hanharts Meinung, daß es sich bei der von ihm beschriebenen Störung um ein autosomal rezessiv erbliches Leiden handelt (er verglich sie 1950 mit einer ähnlichen Erkrankung beim Rind, der Akroteriasis congenita, die diesem Erbgang folgt), geht man heute davon aus, daß sowohl das Hanhart- als auch die beiden verwandten, wenn nicht identischen Syndrome sporadisch auftreten.

Die Peromelien, die beobachtet werden, sind typischerweise unsymmetrisch, in der Regel jedoch distal von Humerus bzw. Femur lokalisiert. - Verglichen mit der Phokomelie, bei der proximale Extremitätenanteile fehlen (die Hände setzen an der Schulter oder am Humerus an), zeichnet sich die Peromelie durch das Fehlen distaler Anteile aus.

Differentialdiagnostisch muß bei der Peromelie auch an die amniogene Fehlbildung gedacht werden. Die Abgrenzung der Störungen voneinander gelingt durch den Vergleich der Extremitätenstumpf-Abdrücke: Während man bei der amniogen entstandenen Peromelie keine Papillarleisten, sondern Narbengewebe findet, zeigen Armstümpfe bei den oben genannten Syndromen ein normales Dermatoglyphenmuster. Außerdem findet man bei der amniogenen Fehlbildung meist die typischen Schnürfurchen.

Auch bei der Acheirie mit Fingerknospen und stark ausgeprägten Symbrachydaktylieformen kann eine solche Peromelie vorkommen, sie ist hierbei jedoch stets einseitig und betrifft nur die obere Extremität.

#### IV. Z U S A M M E N F A S S U N G

---

In der Genetischen Beratungsstelle des Landes Rheinland-Pfalz wurden in der Zeit von 1975 bis 1980 40 Ratsuchende erfaßt, bei denen Fehlbildungen im Bereich der Hände oder Arme vorlagen. Ausgehend von diesen Fallbeispielen, die ausführlich dargestellt und teilweise fotografisch dokumentiert werden, erfolgt die Zuordnung der Störungen zu bestimmten Krankheitsbildern oder Syndromen. Dies ist in einigen Fällen nur aufgrund der Kenntnis des zugehörigen Familienstammbaumes möglich, bei anderen Störungen kann nur eine Verdachtsdiagnose geäußert werden.

Dargestellt werden jeweils die Beratungssituation, der Familienstammbaum der einzelnen Ratsuchenden, die Art der Störung und, soweit bekannt, ihre Ursachen und Kenntnisse zum Wiederholungsrisiko. An die Falldarstellung schließt sich eine ausführliche Diskussion der jeweiligen Störung aufgrund des Literaturvergleichs an, die es ermöglicht, auch bei andersartig betroffenen Patienten eine Diagnose zu stellen. Differentialdiagnostische Erwägungen finden hier Berücksichtigung.

Die Hände genießen einen hohen Stellenwert in der zwischenmenschlichen Kommunikation. Daher sind Handfehlbildungen häufig Ursache für eine genetische Beratung. Die vorliegende Arbeit will anhand von Beispielen die Diagnosefindung und die Beratung erleichtern.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

HAUPTNACHSCHLAGEWERK:

Temtamy, S. and V.A. McKusick: The Genetics of Hand Malformations.  
Birth Defects, Vol. XIV, No. 3  
White Plains 1978

WEITERE LITERATURANGABEN:

Anger, G. und G. Strube: Das Poland-Syndrom.  
Schweiz. Med. Wschr. 99: 483 - 485 (1969)

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft:  
Antiepileptika und Mißbildungen.  
Dtsch. Ärztebl. 71: 223o (1974)

Bell, J.: On brachydactyly and symphalangism.  
In: Penrose, L., S. (ed.):  
Treasury of human inheritance. Vol. 5  
pp. 1 - 31, London 1951

Berg, J.M.: De Lange syndrome: Report of a case with  
an unusual caryotype.  
J. Med. Genet. 4: 184 - 189 (1967)

Biester, H.: Über die erbgesundheitliche Bedeutung  
der symmetrischen Syndaktylie auf Grund  
einer Familienbeobachtung.  
Med. Diss., Erlangen 1936

Birch-Jensen, A.: Congenital deformities of the upper  
extremities.  
Copenhagen 1949

Blauth, W.: Syndaktylien der Hand.  
Dtsch. Ärztebl. 69: 2o13 - 2o21 (1972)

- Blauth, W. und J. Gekeler: Zur Morphologie und Klassifikation der  
Symbrachydaktylien.  
Handchirurgie 3: 123 - 128 (1971)
- Blauth, W. und Schneider-Sickert: Handfehlbildungen und deren operative  
Behandlung.  
Berlin 1976
- Blechschildt, E. und D. Petersen: Die frühembryonalen Entwicklungsbewegungen des menschlichen Armes als Faktor möglicher Mißbildungen.  
Ergebn. Chir. Orthop. 49, 62 - 111 (1967)
- Brailsford, J.F.: The radiology of bones and joints.  
Baltimore 1948
- Braun, O. und H. Gross: Zur Kenntnis der eigenartigen mit Nierenfehlbildungen kombinierten Gesichtsveränderungen ("Dysplasia reno-facialis").  
Virchows path. Arch. 329: 433 - 452 (1956)
- Chiba, T.: Ein Fall von Akrozephalosyndaktylie mit Syndaktylie aller Finger und Zehen (japanisch).  
Ao Ken Byo Shi 10: 250 - 253 (1965)  
(Zeitschrift des Zentralhospitals im Aomori-Ken Verwaltungsbezirk, Vol. 10, No. 3)
- Clarkson, P.: Poland's syndactyly.  
Guy's Hosp. Rep. 111: 335 - 346 (1962)
- Coffin, G.S.: Brachydactyly, peculiar facies and mental retardation.  
Am.J.Dis.Child. 108: 351 - 359 (1964)

- Cohen, M.M.: Craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis: incidence, genetics, penetrance, variability, and new syndrome updating.  
Birth Defects 15 (5B) : 13 - 63 (1979)
- Comings, D.E.: Symphalangism and fourth digit hypophalangism.  
Arch. Intern. Med. 115: 580 - 583 (1965)
- Craig, A.P. and L. Luzzatti: Translocation in de Lange's syndrome.  
Lancet 2 : 445 -446 (1965)
- Cross, H.E., D.B. Lerberg and V.A. McKusick: Type II-syndactyly.  
Am.J.Hum.Genet. 20 : 368 -380 (1968)
- David, T.J.: Nature and etiology of the Poland anomaly.  
N. Engl. J. Med. 287 : 487 - 489 (1972)
- Davies, P.A. and Smallpiece, V.: The single palmar crease in infants and children.  
Develop.Med.Child.Neurol. 5 : 491 - 496 (1963)
- Degenhardt, K.H. und G. Geipel: Dominant erbliche Perodaktylien in vier Generationen einer Sippe.  
Z.Menschl.Vererb.- u.Konstit.-Lehre  
32 : 277 - 295 (1954)
- Degenhardt, K.H. und J. Kleinebrecht: Poland Syndrom durch Secale-Alkaloide?  
Dtsch. Ärztebl. 52 : 3413 - 3415 (1972)
- Duke-Elder, W.: Systems of Ophthalmology.  
Vol. III, part 2, London 1958

- Düwel, H.J.: Der Pectoralis-Hand-Defekt (Poland-Syndaktylie).  
Med. Diss., Münster 1975
- Ernst, S.: Über hypoplastische Gliedmaßenfehler.  
Zbl. Gynäk. 72: 494 - 500 (1950)
- Falek, A., R. Schmidt and G.A. Jervis: Familial De Lange syndrome with chromosomal abnormalities.  
Pediatrics 37: 92 - 101 (1966)
- Ferrandez, A. und W. Schmidt: Potter-Syndrom (Nierenagenesie) mit chromosomaler Aberration beim Patienten und Mosaik beim Vater.  
Helv. paediatr. acta 26:, 210 - 214 (1971)
- Flemmich, K.: Zur amniotischen Abschnürung.  
Arch. orthop. Unfall-Chir. 86: 257 - 260 (1976)
- François, J.: Syndrome malformatif avec cryptophthalmie.  
Ophthalmologica 150: 215 - 218 (1965)
- Fritzsche, F.: Dysplasia reno-facialis bei Anchipodie.  
Z. Kinderheilk. 81: 760 - 769 (1958)
- Fuhrmann, W.: Fetoskopie heute.  
Dtsch. med. Wschr. 104: 1151 - 1153 (1979)
- Fuhrmann, W., U. Mösseler und H. Neuß: Zur Klinik und Genetik des Poland-Syndroms.  
Dtsch.med.Wschr. 96: 1076 - 1078 (1971)

Fuhrmann-Rieger, A., M. Bauer und F. Pascu: Kryptophthalmus-Syndrom.  
Poster, Zweiter Kongress für Klinische  
Genetik, Gießen 1980

Gärtner, H., K. Rosanelli und H. Becker: Beitrag zum Problem der  
renofacialen Dysplasie (Potter-Syndrom)  
Paediatric und Paedologie 9 (3): 209 -  
216 (1974)

Gellis, S.S. and Feingold, M.: Picture of the month: Smith-Lemli-  
Opitz-Syndrome.  
Amer. J. Dis. Child. 115: 603 - 604 (1968)

Gellis, S.S. and Feingold, M.: Picture of the month: Aglossia-Adak-  
tylia-Syndrome.  
Amer. J. Dis. Child. 119: 255 - 256 (1970)

Giedion, A.: Die periphere Dysostose: Ein Sammelbe-  
griff.  
Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed.  
110: 507 - 524 (1969)

Giroux, J. and J.R. Miller: Dermatoglyphics of the broad thumb  
and great toe syndrome.  
Amer. J. Dis. Child. 113: 207 - 209 (1967)

Goldberg, M.J. and R.J. Mazzei: Poland syndrome: A concept of  
pathogenesis based on limb bud embryology.  
Birth Defects 13(3D): 103 - 105 (1977)

Gorlin, R.J., R.R. L'Heureux and J. Shapiro: Weill-Marchesani syn-  
drome in two generations: genetic hetero-  
geneity or pseudodominance ?  
J.Pediat.Ophthalm. 11: 139 - 144 (1974)

- Gorlin, R.J. and J.J. Pindborg: Aglossia-Adactylia Syndrome.  
In: Syndromes of the head and neck.  
New York 1964
- Grebe, H.: Mißbildungen der Gliedmaßen.  
In: Becker, P.E. (Hrsg.): Humangenetik.  
Bd. II, S. 179 - 343, Stuttgart 1964
- Habedank, M.: 18 Beobachtungen von Dysplasia reno-facialis.  
Z. Kinderheilk. 88: 531 - 547 (1963)
- Hack, M., J. Jaffe, J. Blankenstein et al.: Familial aggregation in bilateral renal agenesis.  
Clin. Genet. 5: 173 - 177 (1974)
- Hall, C.B., M.B. Brooks and J.F. Dennis: Congenital skeletal deficiencies of the extremities.  
JAMA 181: 590 - 599 (1962)
- Hanhart, E.: Über die Kombination von Peromelie mit Mikrognathie: Ein neues Syndrom beim Menschen, entsprechend der Akroteriasis congenita von Wriedt und Mohr beim Rinde.  
Arch. Klaus Stift. Vererbungsforschung 25: 531 - 544 (1950)
- Heintz, R. (Hrsg.): Erkrankungen durch Arzneimittel.  
Stuttgart 1978
- Higginbottom, M., K.L. Jones, B.D. Hall et al.: The amniotic band disruption complex: Timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects.  
J. Pediatr. 95: 544 - 549 (1979)

- Holt, M. and S. Oram: Familial heart disease with skeletal malformations.  
Brit. Heart J. 22: 236 - 242 (1960)
- Janz, D.: The teratogenetic risk of antiepileptic drugs.  
Epilepsia 16: 159 - 169 (1975)
- Johnson, C.F.: Broad thumbs and broad great toes with facial abnormalities and mental retardation.  
J. Pediatr. 68: 942 - 951 (1966)
- Johnson, V.P.: Smith-Lemli-Opitz-Syndrome: Review and report of two affected siblings.  
Z. Kinderheilk. 119: 221 - 234 (1975)
- Kelikian, H.: Congenital deformities of the hand and forearm.  
Philadelphia 1974
- Krepler, R., G. Weißenbacher, S. et al.: Nicht lebensfähiger, mikromeler Zwergwuchs: Thoraxdystrophie-Polydaktylie-Syndrom, Typ Saldino-Noonan.  
M.schr. Kinderheilk. 124: 167 - 173 (1976)
- de Lange, C.: Sur un type nouveau de dégénération (Typus Amstelodamensis).  
Arch. méd. enf. 36: 713 - 719 (1933)
- Langmann, J.: Medizinische Embryologie.  
Stuttgart 1976

- Leiber, B. und G. Olbrich: Die klinischen Syndrome.  
Band I München 1981  
Band II München 1973
- Lenz, W.: Das Thalidomid-Syndrom.  
Fortschr. Med. 81, 148 - 155 (1963)
- Lenz, W.: Zur Genese der angeborenen Handfehl-  
bildungen.  
Chirurgia Plastica et Reconstructiva 5  
(1968)
- Lenz, W.: Medizinische Genetik.  
Stuttgart 1976
- Lenz, W.: Die sensible Phase für Mißbildungen beim  
Menschen. In.: Tolksdorf, M. und Spranger,  
J. (Hrsg.):  
Klinische Genetik in der Pädiatrie.  
Stuttgart 1979
- Lenz, W.: Genetic counseling in limb malformations.  
The Management of Human Disorders, pp.  
399 - 415 (1979)
- Lenz, W.: Forms and causes of human malformations.  
Acta Morphologica Acad. Sci. Hung. 28:  
99 - 104 (1980)
- Lenz, W. und K. Knapp: Die Thalidomid-Embryopathie.  
Dtsch. med. Wschr. 87, 1232 - 1242 (1962)

- MacArthur, J.W. and E. McCullough: Apical dystrophy - an inherited defect of hands and feet.  
Hum. Biol. 4: 179 - 200 (1932)
- Majewski, F., P. Osswald, A. Fischer et al.: Differentialdiagnose: Polysyndaktylie und Synpolydaktylie.  
Poster, Zweiter Kongreß für Klinische Genetik, Gießen 1980
- Marchesani, O.: Brachydaktylie und angeborene Kugellinse als Systemerkrankung.  
Klin. Mbl. Augenheilk. 103: 392 - 406 (1939)
- Maroteaux, P. et G. Malamut: L'acrodysostose.  
Presse Méd. 76: 2189 - 2192 (1968)
- Martius, G. und S. Walter: Peromelie und Mikrognathie als Mißbildungskombination (Hanhart'sches Syndrom).  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 14:  
558 - 563 (1954)
- McKusick, V.A.: Mendelian inheritance in man.  
Baltimore 1978
- Müller, W.: Die angeborenen Fehlbildungen der menschlichen Hand.  
Leipzig 1937
- Murken, A.H. und R.A. Pfeiffer: Das Syndrom von Rubinstein und Taybi.  
Paediatric und Paedologie 4: 259 - 269 (1968)

- Nevin, N.C., D. Burrows, G. Allen et al.: Aglossia-Adactylia-Syndrome.  
J. Med. Genet. 12: 89 - 93 (1975)
- Nevin, N.C., J.A. Dodge and D.C. Kernohan: Aglossia-Adactylia-Syndrome.  
Oral Surg. 29: 443 - 446 (1970)
- Opitz, J.M.: Comment.  
In: Gellis, S.S. (ed.): Year Book of Pediatrics. pp. 489 - 491,  
Chicago 1971  
(on de Lange's syndrome)
- O'Rahilly, R.: An analysis of cases of radial hemimelia.  
Arch. Pathol. 44: 28 - 33 (1947)
- Patterson, T.J.S.: Congenital ring construction.  
Br. J. Plast. Surg. 14: 1 - 31 (1961)
- Pliess, G.: Beitrag zur teratologischen Analyse  
des neuen Wiedemann-Dysmelie-Syndroms.  
Med. Klin. 57: 1567 - 1573 (1962)
- Pol, R.: Brachydaktylie (Akrochondrodysplasie).  
In: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere.  
Begr. v. E. Schwalbe, hrsg. v. B. Gruber  
Teil 3, Kap. VII  
Jena 1937
- Poland, A.: Deficiency of the pectoralis muscles.  
Guy's Hosp. Rep. 6: 191 - 193 (1841)

- Potter, E.L.: Bilateral renal agenesis.  
J. Ped. 29: 68 - 76 (1946 a)
- Potter, E.L.: Facial characteristics of infants with  
bilateral renal agenesis.  
Am. J. Obstet. Gynec. 51, 885 - 888  
(1946 b)
- Poznanski, A.K., J.C. Gall and A.M. Stern: Skeletal manifestations  
of the Holt-Oram-Syndrome.  
Radiology 94, 45 - 53 (1970)
- Probert, L.A.: Spherophakia with brachydactyly. Comparison with  
Marfan's syndrome.  
Am. J. Ophthalm. 36: 1571 - 1579 (1953)
- Ptacek, L.J., J.M. Opitz, D.W. Smith et al.: The Cornelia de  
Lange Syndrome.  
J. Pediatr. 63: 1000 - 1020 (1963)
- Reedy, J.J. and L.M. Bodner: Dominant inheritance of radial  
hemimelia.  
J. Hered. 44, 254 - 256 (1953)
- Richardson, M.M., A.L. Beaudet, M.L. Wagner et al.: Prenatal  
diagnosis of recurrence of Saldino-Noonan  
dwarfism.  
J. Pediatr. 91: 467 - 471 (1977)
- Robinow, M., R.A. Pfeiffer, R.J. Gorlin et al.: Acrodysostosis: A  
syndrome of peripheral dysostosis, nasal  
hypoplasia and mental retardation.  
Am. J. Dis. Child. 121: 195 - 203 (1971)
- Rodewald, A. und S. Stengel-Rutkowski: The dermatoglyphic pattern of  
the trisomy 10p syndrome.  
Clin. Genet. 14: 330 - 337 (1978)

- Rubinstein, J.H. and H. Taybi: Broad thumbs and great toes and facial abnormalities.  
Am. J. Dis. Child. 105: 588 - 607 (1963)
- Schinz, H.R.: Erbtypen und Formen bei Brachydaktylie.  
Arch. Klaus Stift. 18: 361 - 404 (1943)
- Schlesinger, D., B. Clayton, M. Bodian et al.: Typus degenerativus Amstelodamensis.  
Arch. Dis. Childh. 38: 349 - 357 (1963)
- Schmid, A.E.: Dysmorpho-dystrophia mesodermalis congenita.  
Ophthalmologica 111: 28 - 60 (1946)
- Schneider, P.W.: Primäre skeletogene Ectrodaktylie?  
Arch. Orthop. Unfall-Chir. 50, 196 - 198 (1958)
- Schönenberg, H.: Kryptophthalmus-Syndrom.  
Klin. Pädiat. 185: 165 - 172 (1973)
- Schumacher, H.: Das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom.  
Z. Kinderheilk. 105: 88 - 98 (1969)
- Shatnavi, M.: Unterarm- und Handdefekte (Acheirie) mit Fingerknospen.  
Med. Diss. Münster 1974
- Singleton, E.B., C.W. Daeschner and C.T. Teng: Peripheral dysostosis.  
Am. J. Roentgen. 84: 499 - 505 (1960)
- Smith, A.T., G.H. Sack and G.J. Taylor: Holt-Oram-Syndrome.  
J. Pediatr. 95: 538 - 543 (1979)

- Spranger, J., B. Grimm, M. Weller et al.: Short-rib-polydactyly (SRP) syndromes, types Majewski and Saldino-Noonan.  
Z. Kinderheilk. 116, 73 - 94 (1974)
- Spranger, J., L.O. Langer und H.-R. Wiedemann: Bone Dysplasias.  
Stuttgart 1974
- Spranger, J. und M. Tolksdorf (Hrsg.): Klinische Genetik in der  
Pediatrie.  
Stuttgart 1980
- Stengel-Rutkowski, S., J.D. Murken, R. Frankenberger et al.:  
New chromosomal dysmorphic Syndromes.  
2. Trisomy 10p.  
Europ. J. Pediatr. 126: 109 - 125 (1977)
- Streeter, G.L.: Focal deficiencies in fetal tissues and  
their relation to intrauterine amputation.  
Contr. Embryol. Carneg. Instn. Vol. XXII  
126: 1 - 44 (1930)
- Sujansky, E., V.M. Riccardi and A.L. Matthew: The familial occurrence of Poland syndrome.  
Birth Defects 13(3A): 117 - 121 (1977)
- Sverdrup, A.: Postaxial polydactylism in six generations of a Norwegian family.  
J. Genet. 12: 217 - 240 (1922)
- Temtamy, S.: Carpenter's syndrome: Acrocephalosyndactyly.  
An autosomal recessive syndrome.  
J. Pediatr. 69: 111 - 120 (1966)

- Thalhammer, O.: Präinatale Erkrankungen des Menschen.  
Stuttgart 1967
- Theile, U.: Genetische Beratung. Ein Experiment der  
Präventivmedizin.  
Med. Habil.-Schr. Mainz 1974
- Theile, U., U. Draf, J.P. Heldt: Das Rubinstein-Taybi-Syndrom.  
Dtsch. med. Wschr. 103: 1505 - 1510 (1978)
- Torpin, R.: Amniochorionic mesoblastic fibrous strings  
and amniotic bands. Associated constrict-  
ing fetal malformations or fetal death.  
Amer. J. Obstetr. Gynec. 91: 65 - 75 (1965)
- Torpin, R.: Fetal malformations caused by amnion rup-  
ture during gestation.  
Springfield 1968
- Tuncbileh, E., C. Yalcin and M. Aatsu: Aglossia-Adactylia-Syndrome.  
Clin. Genet. 11: 421 - 423 (1977)
- Vogt, A.: Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikrosko-  
pie II.  
Berlin 1931
- Wehinger, H.: Kiefermißbildungen und Peromelie.  
Z. Kinderheilk. 108: 46 - 53 (1970)
- Weill, G.: Ectopie des cristallins et malformations  
générales.  
Ann. Oculist. 169: 21 - 44 (1932)

- Wendt, G.G. und U. Theile: Humangenetik und genetische Beratung.  
München 1974
- Wiedemann, H.-R.: Zur Frage der derzeitigen Häufung von  
Gliedermaßenfehlbildungen.  
Med. M.schr. 15: 816 - 818 (1961)
- Wiedemann, H.-R., F.-R. Grosse und H. Dibbern: Das charakteristi-  
sche Syndrom.  
Stuttgart 1976
- Winter, J.S.D., G. Kohn, W.J. Mellman et al.: A familial syndrome  
of renal, genital and middle ear anomalies.  
J. Pediatr. 72: 88 - 93 (1968)
- Witt, A.N.: Die angeborenen Fehlbildungen der Hand und  
ihre operative Behandlung.  
Stuttgart 1966
- Zabriskie, J. and M. Reisman: Marchesani Syndrome.  
J. Pediatr. 52: 159 - 169 (1958)
- Zetterqvist, P.: The syndrome of familial atrial septal  
defect, heart arrhythmia and hand mal-  
formation (Holt-Oram) in mother and son.  
Acta Pediat. 52: 115 - 122 (1963)

#### DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Arbeit möchte ich Frau Professor Dr. med. U. Theile, Oberärztin an der II. Medizinischen Klinik in Mainz, ganz herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. W. Lenz, Münster, bei dem ich einige Tage hospitieren durfte und der ebenfalls stets bereit war, mir bei sich stellenden Problemen weiterzuhelfen.

Nicht zuletzt danke ich den Mitarbeiterinnen der Genetischen Beratungsstelle, die mir bei der Lösung organisatorischer und technischer Probleme mit Rat und Tat zur Seite standen.



## LEBENS LAUF

Am 21. Juli 1957 kam ich als drittes Kind des  
Polizeibeamten Karl Lutz und seiner Ehefrau  
Marianne, geborene Bähr, in Groß-Gerau zur  
Welt.

Die Einschulung erfolgte im Alter von sieben  
Jahren. Nach zwei Kurzschuljahren, 1967,  
wechselte ich auf das Gymnasium über, das ich  
bis zum Abitur im Mai 1976 besuchte.

Seit Oktober 1976 studiere ich Medizin in  
Mainz.

Nachdem ich 1978 die Ärztliche Vorprüfung,  
1979 den Ersten und 1981 den Zweiten Abschnitt  
der Ärztlichen Prüfung bestanden hatte, konnte  
ich im Oktober 1981 mein Praktisches Jahr im  
Rüsselsheimer Stadtkrankenhaus beginnen.

Groß-Gerau, im Januar 1982

Birgit Lutz





